UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 85

ACCIDENTS URINAIRES AU COURS DU SYNDROME D'HYPERVITAMINOSE D2

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1950

PAR

Georges SOUDAN

Membres du Jury

MM.	FABRE P.	*Président*
	VIRENQUE	*Assesseurs*
	DAMBRIN P.	
	LHEZ	
	POULHES	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU VIGUIER

6, rue Ninau, 6

1950

SOUDAN (Georges)

Accidents urinaires au cours du Syndrome d'Hypervitaminose D2

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1950, in-8, 93 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 85

SOUDAN (Georges)

Accidents urinaires au cours du Syndrome d'Hypervitaminose D2

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1950, in-8, 93 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 85

SOUDAN (Georges)

Accidents urinairres au cours du Syndrome d'Hypervitaminose D2

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1950, in-8, 93 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 85

SOUDAN (Georges)

Accidents urinaires au cours du Syndrome d'Hypervitaminose D2

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1950, in-8, 93 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 85

Accidents Urinaires
au cours
du Syndrome d'Hypervitaminose D2

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 85

ACCIDENTS URINAIRES AU COURS DU SYNDROME D'HYPERVITAMINOSE D2

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1950

PAR

Georges SOUDAN

Membres du Jury

MM.	FABRE P.	*Président*
	VIRENQUE	
	DAMBRIN P.	*Assesseurs*
	LHEZ	
	POULHES	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6

1950

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACI

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LEFEBVRE.
ASSESSEUR		BRUSTIER.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL.	MM. MÉRIEL.	MM. GARIPUY.
LAFFORGUE.	CLERMONT.	RIBAUT.
	SERR.	VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiosologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie		LEFEBVRE.
Anatomie		LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière générale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Histologie et Embryologie		BROUSSY.
Médecine Sociale		BOUNHOURE
Thérapeutique		GADRAT.
Pathologie Chirurgicale		GRIMOUD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM.	BAISSET.
Anatomie		COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉ

Anatomie	MM.	POULHÈS
Histologie		BIMES.
Sciences naturelles		BOUISSE
Pharmacie		COUTURI
Botanique	Mme	DULUCQ-
Bactériologie	Mme	ENJALBER
Chimie Biologique	MM.	POLONO
Physique médicale		AUVERG
Chimie générale pharmaceutique		BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM.	DARNAU
		GÉRAUD.
		DARDENN
		LAPORTE
		BAUDOT.
Ophtalmologie		DÉODATI
Physique médicale		MARQUÈ
Obstétrique		PONTONN
Chirurgie		RIEUNAU
		DIEULAFI
		DAMBRIN
Odonto-Stomatologie		CADENAT.
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.
Urologie		LHEZ. (C

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHE
Chimie biologique		DOUSTE
Chimie pathologique		VALDIGU
Chimie minérale		BLANC.
Physique pharmaceutique		AUVERG
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique.		BOUISSI
Tuberculose		MOREL.
Chirurgie pulmonaire		DAMBRI
Parasitologie		LASSERI
Cryptogamie	MM.	DULUCQ
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Hydrologie et géologie		ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS
Pharmacodynamie (Méd.)		BAISSET
Pharmacodynamie (Pharm.)		CAUJOL
Bactériologie et Hygiène		LAPORT
Ophtalmologie		DÉODATI
Neuro-chirurgie		LAZORT
Mycologie		MORQUI
Physiologie		COLOMB
Psychiatrie		GAYRAL
Urologie		LHEZ.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

JE DEDIE CE TRAVAIL

A MON GRAND-PERE

A MON PERE ET A MA MERE

En gage de toute ma reconnaissance et de ma profonde affection filiale.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec toute mon affection.

A MA FEMME

Dont l'aide et le soutien quotidiens ont été pour moi le signe de sa plus grande affection.

Qu'elle trouve, en ce jour, en retour, la marque de toute mon affection.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. FABRE

Professeur de clinique des voies urinaires

Il nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect et de notre vive reconnaissance.

A MESSIEURS LES MEMBRES
DE NOTRE JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRENQUE

Professeur de clinique chirurgicale infantile et orthopédie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DAMBRIN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LHEZ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POULHES

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur P. LECOCQ

assistant des hôpitaux, chirurgien urologue

Nous le remercions vivement de nous avoir inspiré le sujet de cette thèse et de nous avoir guidé dans sa réalisation.

Qu'il veuille trouver ici un faible témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueuse admiration.

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A L'ECOLE DE PLEIN EXERCICE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE CLERMONT-FERRAND

A TOUS CEUX QUI PAR LE CŒUR OU L'ESPRIT
M'ONT AIDE DANS MES ETUDES MEDICALES

A TOUS MES CAMARADES D'ETUDES

Historique de la Vitamine D2

Les progrès prodigieux que l'on a fait dans la chimie des vitamines en quelques années ressortent clairement de l'histoire de la vitamine D^2.

Au XII^e siècle, déjà, on trouve des compte rendus sur l'emploi empirique de l'huile de foie de morue et, au début du XIX^e siècle, BRETONNEAU, TROUSSEAU, décrivent la valeur de ce produit comme moyen de guérison du rachitisme.

En 1906, HOPKINS, biologiste et chimiste, montra l'existence de certains facteurs accessoires de la croissance et du développement (facteurs accessoires étant pris dans le sens anglais de « facteurs indispensables ») dont l'absence de l'un d'eux dans un régime détermine le rachitisme. Par contre, l'addition de ces facteurs au régime guérit cette maladie.

Le Polonais FUNK, en 1914, établit la notion de vitamines liposolubles et hydrosolubles. MELLANBY met alors en évidence le facteur A, liposoluble, nécessaire à la croissance. Ces deux auteurs démontrent que le rachitisme provoqué chez de jeunes chiens peut être prévenu par un régime auquel on a ajouté du beurre ou de l'huile de foie de morue. Mais l'addition de levure,

d'huile de lin, de coton ou d'olives, de protéines du lait ou de la viande n'empêche pas la manifestation du rachitisme.

Le facteur alimentaire dont l'absence provoque le rachitisme se trouve dans la fraction insaponifiable des huiles de foie de poisson (ZUCKER, PAPPENHEIMER, BARNETT, 1922). Ces fractions isolées, diluées dans 90 parties d'huile de graines de coton, se montrent plus actives que l'huile de foie de morue dans la guérison du rachitisme expérimental.

En 1922, Mc COLLUM s'aperçoit qu'on peut dissocier deux facteurs liposolubles : un facteur A (qui provient du carotène (et un facteur D, liposoluble nettement distinct du facteur A. Un grand progrès est réalisé, en outre, quand on se rend compte que le fait d'exposer des enfants rachitiques au soleil ou aux irradiations des rayons U. V. peut guérir leur rachitisme, propriété qu'a la vitamine D.

Vers 1925, on s'aperçoit que l'irradiation de certains aliments avec des rayons U.V. confère à ceux-ci le pouvoir de la vitamine elle-même. Toutes sortes d'aliments ont été irradiés et les écoles de ROSENHEIM (en Angleterre), de STEENBOCK (aux U.S.A.) et de HESS (en Allemagne), dès 1925 s'aperçoivent que le seul fait d'irradier du cholestérol paraissant à peu près pur, confère à celui-ci des propriétés antirachitiques. L'année suivante, ROSENHEIM et WEBSTER montrent que plus on purifie le cholestérol, même après irradiation, moins ce cholestérol est actif ; ils établissent la notion que c'est une impureté du cholestérol qui devient active après irradiation aux U.V.

On admit, à cette époque, que le facteur liposoluble antirachitique était un stérol en rapport avec un cholestérol ou un dérivé du cholestérol.

Le problème est donc alors d'isoler un stérol qui devient actif. Presque simultanément les écoles allemandes et anglo-saxonnes (WINDAUSS et HESS en Allemagne, ROSENHEIM et WEBSTER en Angleterre) trouvent qu'il n'y a qu'un stérol végétal actif à 3 doubles liaisons, beaucoup plus actif que les autres ; c'est l'ergostérol que Ch. TANRET avait isolé de l'ergot de seigle en 1889.

Cet ergostérol irradié par les rayons U. V. se change en vitamine D. On en conclue alors que l'ergostérol irradié est la vitamine D.

L'ergostérol est donc une provitamine qui devient vitamine par irradiation ultra-violette.

WINDAUSS, LINSERT, ASKEW, BOURDILLON, en 1931, isolent la vitamine D^2 à l'état cristallisé. Ce produit, obtenu à partir de l'ergostérol irradié est le calciférol (terme qui rappelle ses propriétés de fixer le calcium in vivo).

Entre la vitamine D^2 et l'ergostérol, se situent plusieurs produits intermédiaires et si l'on poursuit même l'irradiation on aboutit à d'autres composés :

Ergostéroï Lumistérol Tachystésol
Calciférol ou vit D^2 Toxistérol Suprastérol.

Tous ces composés ont même formule brute que l'ergostérol. Le lumistérol, seul, a un squelette cyclo-penta-no-phénanthrénique à 4 cycles. A partir du tachystérol, il y a une ouverture du 2^{me} cycle et enfin, isomérisation pour aboutir à la vitamine D^2.

Toutefois, il n'y a pas identité entre la vitamine D^2 et la vitamine D naturelle retirée des huiles de foie de poisson (flétan, morue, thon). On désigne sous le nom de vitamine D^1 l'ancien calciférol de BOURDILLON et WINDAUSS qui est un mélange de vitamine D^2 et de lumistérol.

BROCKMANN, en 1936, isole la vitamine naturelle D^3 à partir de l'huile de foie de thon, analogue à celle préparée par WINDAUSS, SCHENCK et WERDER par irradiation du 7-deshydro-cholestérol.

Actuellement, nous sommes en possession de deux vitamines anti-rachitiques de valeur presque égale :

— une naturelle : vitamine D^3, identique au produit naturel actif de l'huile de foie de thon.

— une synthétique : vitamine D^2.

Notons enfin que la vitamine antirachitique peut être synthétisée par les organismes végétaux, les levures, l'ergot de seigle, etc... et par les organismes animaux grâce à l'irradiation ultra-violette du soleil lui-même ou artificielle par lampe à vapeurs de mercure.

Son application en thérapeutique

Les diverses études sur la vitamine D^2 ou calciférol amènent naturellement à l'utiliser dans le traitement des carences en vitamine D et, en particulier, dans le rachitisme. C'est son *action vitaminique* que l'on utilise dans ce cas.

En premier lieu, c'est l'enfant, organisme en croissance, qui a besoin d'une quantité suffisante de vitamine. Mais il est très difficile de fixer un ordre de grandeur de la dose protectrice. Au point de vue thérapeutique, le rendement de la vitamine naturelle est de 60 % environ supérieur à celui du calciférol. Mais surtout, les besoins varient dans une très grande mesure suivant le rapport établi entre le Phosphore et le Calcium de la ration. Avec un rapport P/Ca = 0,7 les besoins sont très restreints alors qu'une déficience en Phosphore pour une forte dose de Calcium provoque des signes de rachitisme. On se rend ainsi compte de la variabilité des chiffres que les auteurs donnent dans l'estimation de la dose protectrice journalière.

Pour Javillier et les cliniciens, la dose ordinaire nécessaire au nourrisson serait de 300-400 U.I. par jour. Chez l'adolescent, la dose est à peu près équivalente :

350 U.I. en moyenne. Par contre, chez la femme enceinte et la nourrice, les besoins sont plus grands : 700 U.I. environ. De même que chez le prématuré où ils seraient également de 700 U.I. environ. Le sujet rachitique manifeste exige des besoins beaucoup plus élevés : 1500 U.I. et plus. Chez l'adulte, le besoin est certainement très faible ; certains le considèrent même comme négligeable à condition d'un équilibre dans les constituants minéraux du régime.

Il en est tout autrement en cas de déficit manifeste. Il faut alors recourir à des doses fortes, de l'ordre de plusieurs milligrammes ; actuellement, on insiste sur l'absorption de doses massives de 15 mgrs.

On obtient le rachitisme expérimental en donnant aux animaux d'expérience un régime alimentaire dépourvu de phosphore et contenant en excès du calcium. Ce rachitisme disparaît par irradiation aux U.V. ou par adjonction au régime d'une certaine quantité de vitamine D. En effet, le tissu osseux est essentiellement constitué par l'imprégnation du tissu conjonctif par un complexe phospho-calcique instable qui constitue la réserve calcique des os ; réserve mouvante puisqu'elle bénéficie d'autre part d'un apport de calcium frais avec départ de calcium fixé, libéré hors du grenier calcique par les besoins de l'organisme. D'après HEVESY, cette réserve calcique serait totalement renouvelée en cinq semaines.

L'équilibre du rapport P/Ca est l'un des éléments essentiels d'une orientation normale du bilan calcique et du métabolisme calcique. Le déséquilibre de la ration alimentaire d'un régime rachitigène avec excès de Ca entraîne une réduction des phosphates inorganiques du sérum sanguin, observation expérimentale contemporaine de la constitution du rachitisme. Or l'appoint de vitamine D rétablit l'équilibre du rapport Ca/P et

permet à nouveau le dépôt du complexe phospho-calcique dans le tissu conjonctif des os.

Le rachitisme se caractérise expérimentalement par une diminution des phosphates sanguins (hypophosphatémie) et une augmentation parallèle des phosphatases (hyperphosphatasémie). Or, la vitamine D réduit la phosphatase et s'oppose aux fuites de P, rétablit à sa valeur physiologique le rapport Ca/P et enfin, fait regresser le rachitisme expérimental à condition que l'appoint alimentaire du P ne soit point absolument nul pendant un temps assez long.

Le rachitisme humain paraît plus complexe : il peut se produire parfois même quand la lumière solaire ne fait pas défaut. MOURIQUAND a distingué un rachitisme sensible aux U.V. et à la vitamine D, voisin du rachitisme expérimental et, à côté de ce rachitisme eutrophique, il a décrit un Rachitisme dystrophique avec mauvais état général, infections intestinales graves, paraissant d'origine infectieuse. Selon MOURIQUAND, ce rachitisme réalise un « refus de Ca » produit par une fuite de phosphore. C'est une vitamino-résistance que l'on attribue à une anti-vitamine D.

La vitamine D n'apparaît donc pas comme le régulateur universel et tout-puissant de la calcification ; elle corrige les fautes alimentaires entraînant un déséquilibre P/Ca et rétablit cet équilibre dans la mesure du possible. L'action équilibrante de la vitamine D est incapable de suppléer à la carence de P ou de Ca résultant d'un régime alimentaire par trop déséquilibré. Elle palliе aux dangers réels et constants d'un déséquilibre du rapport P/Ca du régime alimentaire de l'homme.

Différentes techniques d'administration ont été proposées :

— soit la cure continue (0,04 à 0,05 mgr) ou 1.600 à 2.000 U.I par jour jusqu'à guérison.

soit cures intermittentes (traitement de 15 jours environ, puis arrêt de 10-15 jours ; 2me cure d'une quinzaine de jours).

En 1936, HARNAPP, à la suite d'une erreur de posologie, constate l'efficacité des doses massives. Et en France, DEVRAIGNE, RIBADEAU-DUMAS, LESNE, CATHALA relatent eux-aussi d'excellents résultats. La dose unique massive (10-15 mgr = 400 ou 600.000 U.I.) amène la guérison en 5-6 semaines, le début de la calcification apparaît 4 ou 5 jours après l'ingestion. L'emploi des rayons U.V est une méthode née des constatations de HULDSCHINSKY et des recherches de HESS : elle a été répandue en France par LESNE, de GENNES, ROHMER et WORINGER. C'est en quelque sorte, une vitamino-thérapie indirecte par l'activation des stérols du revêtement cutané.

SON PASSAGE A UNE ACTION PHARMACO-DYNAMIQUE

Mais il ne faut pas borner le rôle de la vitamine D à l'action équilibrante du rapport phospho-calcique. Si la vitamine D continue de représenter un des « facteurs accessoires » de l'alimentation dont la carence est génératrice de troubles pathologiques divers, curables par la correction de celle-ci, il y a longtemps que la vitamine D est utilisée chez les sujets indemnes de toute carence et à des doses bien supérieures aux besoins normaux. Elle est devenue, de ce fait, un véritable *agent pharmaco-dynamique*.

Elle agit sur l'absorption intestinale du Ca dont elle augmente considérablement le taux ; inversement, elle freine l'élimination par la voie digestive du Ca usagé. Cette meilleure assimilation intestinale du Ca par l'action de la vitamine D est mise en évidence par la correction de l'hypocalcémie chez les animaux tétaniques après ablation des parathyroïdes. Ceci a été démontré expérimentalement par l'Américain JONES et ses collaborateurs. Ils ont pu obtenir des hypercalcémie au

cours de survies, très prolongées, en employant des doses très élevées de stérols, à condition que l'apport alimentaire de Ca soit suffisant, la vitamine D ne favorisant qu'une absorption intestinale maxima du Ca alimentaire.

Chez l'homme, FORESTIER a pratiqué des injections quotidiennes I.V de vitamine D à 15 mgrs dans les tétanies graves de l'enfance, dans les tétanies aiguës post-opératoires et dans le coma tétanique.

La vitamine D, en outre, joue un rôle capital dans *l'ossification*. Elle est essentielle au dépôt du complexe phospho-carbonato-calcique dans le tissu pré-osseux. Sa carence est responsable des déminéralisations osseuses, des ostéoporoses, des ostéomalacies. TROUSSEAU, en 1898 guérissait à Necker une ostéomalacie datant de 16 ans par l'huile de foie de morue ! Dans certains retards de consolidation des fractures, dans les arthropathies, les spondyloses, et jusque dans les tuberculoses osseuses, ostéo-articulaires, ganglionnaires, pulmonaires elle a cette même action.

Elle agirait peut-être en stimulant les parathyroïdes et probablement par une action sur le pH humoral : les expériences de CHAUCHARD, MAZOUE et LECOQ sur le rat ont montré que la vitamine D entravait l'alcalose expérimentale et aggravait l'acidose expérimentale.

Elle s'avère donc un parfait *calci-fixateur* non seulement dans les os, mais dans tous les tissus sans oublier les dents, victimes fréquentes des carences du calcium et des régimes déséquilibrés en phosphore et calcium. Elle augmente la *phosphatémie*, diminue les *phosphatases* du sérum sanguin, *rétablit l'équilibre phospho-calcique*.

Son emploi a même été étendu à certains états allergiques avec hypocalcémie tels que le rhume des foins, la primo-infection infantile, les pleurésies séro-fibrineu-

ses. Enfin, récemment, CHARPY dans les lésions tuberculeuses cutanées, en particulier le lupus, a utilisé des doses massives et répétées de vitamine D : par voie buccale 135 mgr (5.400.000 U.I.) en un mois dans 1 cc. d'huile d'olives par injection, trois fois par semaine.

Le Syndrome Clinique de l'Hypervitaminose D2

LE SYNDROME AIGU

L'emploi immodéré et imprudent de la vitamine D a ouvert un chapitre nouveau de la pathologie : celui de l'hypervitaminose D2.

Le tableau clinique qui réalise cet accident thérapeutique est maintenant bien connu par les multiples communications faites ces dernières années et par les publications tant étrangères que françaises dont il a fait l'objet.

Nous aidant de nombreuses observations publiées et des indications fournies par les divers auteurs, nous retracerons brièvement sans entrer dans le détail, le tableau clinique de ce syndrome. Les accidents observés représentent un ensemble bien particulier : de l'anorexie, puis des vomissements d'apparition brutale, de la soif intense, de la constipation opiniâtre, un amaigrissement rapide du sujet, une certaine pâleur, de la sécheresse de la peau, de l'apathie, souvent une hypertension notable.

L'anorexie est le premier signe. Elle est totale et d'apparition brutale, remarquable par son intensité. Elle peut présenter des phases d'amélioration passagère

mais également des rechutes brusques. C'est le signe le plus précoce, absolument constant dans toutes les observations rapportées.

Les nausées et les vomissements n'apparaissent que quelques jours plus tard. Leur soudaineté est remarquable. Quelquefois ils sont d'abord espacés ; souvent ils se répètent avec la plus grande fréquence et peuvent aller jusqu'à l'intolérance gastrique la plus complète. Ils peuvent survenir par vagues avec des périodes d'accalmie et des reprises brusques. Parfois, ils sont plus rares, l'état nauséeux persiste de façon permanente.

La soif est un signe fréquent, son début est souvent difficile à préciser ; elle est intense.

La polydipsie et la polyurie rappellent par leur intensité celle des potomanes (3 litres chez un petit malade de 2 ans. DEBRÉ).

La constipation est opiniâtre, quelquefois précédée de diarrhée passagère qui ne se renouvelle pas au cours de l'évolution. Cette constipation est parfois accompagnée de douleurs abdominales.

D'autres symptômes peuvent être mis en évidence et, en particulier, des douleurs.

La céphalée, inconstante est cependant très fréquente.

D'autres douleurs, de sièges, d'intensité et de types variables peuvent se voir : diffuses ou myalgies généralisées pesanteur de la nuque avec raideur, douleurs articulaires fugaces, sensation de crampes aux membre inférieurs, douleurs avec prédominance aux jambes, aux lombes, névralgies dentaires.

L'aspect du sujet est également très particulier, pâleur assez intense qui n'est pas toujours liée à une anémie. En outre, l'altération de l'état général va de pair avec le tableau précédent : le sujet maigrit rapidement non seulement par fonte graisseuse mais par *deshydratation* et cet amaigrissement peut aller jusqu'à la ca-

chexie. La deshydratation se manifeste par une certaine flétrissure des traits, la sécheresse de la peau avec, parfois, sécheresse de la langue et des autres muqueuses. Il apparaît en même temps une perte des forces, de l'entrain, de la lassitude, des troubles de l'humeur avec tristesse, torpeur, asthénie psychique.

Dans plusieurs cas, on a pu noter l'apparition d'accidents convulsifs : mal épileptique, crises convulsives ; dans une observation de DEBRÉ une crise convulsive est survenue brutalement après la prise de 5 ampoules de Stérogyl 15, cette crise convulsive a laissé une hémiplégie qui a persisté. Dans une autre observation de DEBRÉ d'un enfant de 20 mois, la mort est survenue au cours d'un mal convulsif après absorption de 27 ampoules à 15 mgr. L'autopsie a montré une hémorragie cérébro-méningée.

La température est bien souvent normale, mais il peut y avoir l'hyperthermie qui est légère ou manifeste (supérieure à 39).

La tension artérielle est en général anormalement élevée ; pas toujours au début, et quelquefois de façon passagère : 13-8 ; 13-7 sont fréquents chez des enfants de 4 à 7 ans.

Dans quelques cas, on note souvent un certain degré de *tachycardie*.

SIGNES HUMORAUX

L'hyperazotémie est presque constante : on a noté des chiffres tels que 0,77 chez un enfant de 4 ans, 1,55 et 2,57 chez deux nourrissons. En général, l'azotémie varie entre 0,50 et 0,65.

L'hypercalcémie est également un phénomène presque constant. C'est là un signe essentiel du syndrome humoral de l'intoxication par la vitamine D2. Elle est

le plus souvent élevée, oscillant entre 110 et 150 mgr. Dans une de ses observations, DEBRÉ a trouvé le chiffre de 205 mgr. Mais on ne retrouve pas un parallélisme absolu entre la gravité des troubles et le taux de la calcémie ; de plus, ce taux est extrêmement variable quand on répète les examens.

La phosphorémie présente le plus souvent une augmentation modérée. Les chiffres habituels restent le plus souvent entre 20 et 35 mgr.

Quant aux variations de la *phosphatasémie*, elles sont peu importantes. Les chiffres relevés par DEBRÉ autorisent à dire que l'intoxication par la vitamine D2 ne modifie pas de façon sensible le taux des phosphatases.

L'examen des urines et l'étude du fonctionnement rénal ont montré que :

Les urines : sont très claires, très abondantes, sans modifications macroscopiques. On y trouve parfois de l'albumine en quantité modérée. Par contre, *dans la majorité des cas* on met en évidence des *sels amorphes de phosphate tricalcique*. On note également, assez souvent, après centrifugation, des *leucocytes ;* et on peut trouver, bien que de façon très inconstante, *quelques hématies.*

La présence de *cylindres* ne s'observe qu'une fois sur deux.

Les perturbations des *épreuves rénales* sont, par contre, beaucoup plus constantes : tant pour les épreuves de dilution, de test de concentration, que pour la P.S.P. L'épreuve de l'eau (technique d'ALBARRAN-WOLHARD) est perturbée : l'élimination est insuffisante en quantité et en variation de densité après l'absorption le matin à jeun de 20 cc. d'eau par kilog.

L'examen du sang ne confirme pas toujours une anémie intense que laisserait supposer la grande pâleur du

malade. Il y a assez souvent une hyper-leucocytose. La vitesse de sédimentation des hématies est souvent accélérée.

Les examens radiologiques se sont montrés négatifs : pas d'images de dépôts calcaires des tissus mous ou des régions péri-articulaires ; pas d'images véritablement nettes et indiscutables de calcifications artérielles et viscérales.

L'examen oculaire s'est montré intéressant dans une observation de DEBRÉ chez un enfant de 7 ans : dépôts calcaires visibles sous forme de frange en dentelle au limbe cornéen, infiltration blanchâtre granuleuse sous l'épithélium dans la lame cornéenne et par petits amas groupés sous la conjonctive.

L'étude du *chimisme gastrique* montre qu'il existe dans certains cas une achylie gastrique presque totale ; l'acide Chlorhydrique libre après épreuve à l'histamine n'est pas retrouvé après des dosages successifs.

LE SYNDROME CHRONIQUE

Nous venons de voir les importants désordres que peuvent produire des doses massives et répétées de vitamine D2.

Quand l'intolérance est précocement décelée, la suppression de la thérapeutique entraîne la régression des troubes et tout rentre dans l'ordre. Les épreuves rénales elles-mêmes redeviennent normales car toutes les lésions étaient réversibles.

Mais si la cause véritable des manifestations cliniques est inconnue et la vitaminothérapie poursuivie, l'insuffisance rénale s'aggrave, les accidents artériels et nerveux font leur apparition. Ces lésions deviennent irréversibles et le pronostic en est réservé.

Le pronostic éloigné des cas trop tardivement décelés se grève encore de séquelles nerveuses, artérielles ou rénales.

La lithiase phosphatique récidivante bilatérale peut encore assombrir le pronostic lointain.

Dans cette intoxication par vitaminothérapie D2 à hautes doses et poursuivie pendant des temps plus ou moins longs, les symptômes peuvent apparaître de façon isolée mais également par groupes.

A part l'anorexie qui est totale d'emblée, la marche des signes est progressive.

Mais, parfois, il n'en est pas de même, et l'apparition des signes d'alarme doit faire suspendre la prise du médicament.

Les signes digestifs, comme l'anorexie, les nausées, les vomissements diparaissent le plus souvent très vite, en général en une ou deux semaines après la suspension de la vitaminothérapie. L'appétit revient alors, la soif régresse ; la constipation, la pâleur, l'apathie mettent plus longtemps à disparaître.

L'hypertension peut demeurer plus longtemps, des semaines ou des mois, jusqu'à 6 mois.

L'hyperazotémie a tendance à vite régresser, dès l'arrêt du traitement et si l'azotémie augmente relativement plus vite que la calcémie, elle retombe aussi plus vite que cette dernière.

Par contre, la calcémie a une forte tendance à rester élevée longtemps, pouvant même continuer à augmenter après la cessation du traitement. Elle peut présenter des oscillations pendant des semaines ou des mois après la suspension de la vitaminothérapie.

La phosphorémie, elle, retombe vite à la normale, quand, dans certains cas, elle s'est élevée.

Dans les urines, hématies et leucocytes mettent en moyenne 2 semaines à disparaître, les cylindres et l'albumine régressent très lentement.

Ainsi, dans la grande majorité des intoxications légères ou moyennes, les signes cliniques et humoraux s'effacent en quelques jours ou quelques semaines et ne laissent pas, semble-t-il, de lésion.

Mais il n'y a pas de doute qu'on peut être en présence d'intoxications graves dues à l'hypervitaminose D2 et même, quand l'intoxication est très prononcée, les troubles régressent plus lentement et plus irrégulièrement, avec, parfois, des reprises.

Anorexie, vomissements, soif, température, pâleur, apathie peuvent persister et mettre des mois à disparaître. Le retour à un état normal est alors lent et progressif, avec des irrégularités et entrecoupé de récidives, ce qui témoigne d'une intoxication profonde de l'organisme, intoxication devenue en quelque sorte chronique et dont l'organisme a du mal à se débarrasser.

Des accidents redoutables, quoique relativement rares sont eux-mêmes possibles. De 1936 à 1949, onze cas mortels sont signalés dans les littératures. DEBRÉ, sur 27 observations personnelles en relate 2 cas et rapporte un autre cas d'enfant qui a gardé une hémiplégie avec déficit intellectuel.

Les accidents rénaux et cérébraux semblent être les deux grands dangers de l'intoxication grave par hypervitaminose D2.

Si la dose de vitamine ingérée suit les taux de la calcémie et de la phosphorémie, si l'anémie ne semble pas avoir de très grandes significations pour le pronostic, l'hypertension et l'hyperazotémie élevées constituent des éléments inquiétants de grande valeur.

CROIZAT, JUSTIN BESANÇON, PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, affirment tous la primauté de l'atteinte rénale au nom de l'hypervitaminose D2, atteinte qui non seulement est la première à apparaître, mais aussi la dernière à disparaître.

Rigidité fonctionnelle, cylindrurie, azotémie, malgré la polyurie, albuminurie en sont les éléments majeurs. Aucun n'apporte une matérialisation de l'hypercalciurie, du dépôt calcique au niveau du parenchyme rénal, notant seulement la lithiase urinaire comme possible.

CHARPY en 1946, Justin BESANÇON en 1948, font remarquer l'action pharmaco-dynamique hypercalcémiante de la vitamine D2 ; cette action ne semble pas toujours inoffensive et peut conduire, peut-être, par suite de sensibilités individuelles particulières, à des accidents graves au niveau de l'appareil rénal.

Le Syndrome Expérimental

1. — SUR L'ANIMAL

Les expérimentations multiples, faites tant à l'étranger qu'en France, ont jeté quelques lumières sur ces faits troublants provoqués par de hautes doses de vitamine D. Elles ont montré tout d'abord les différentes sensibilités des diverses espèces animales. Les jeunes chats et les rats sont particulièrement sensibles, les lapins et les souris le sont moins, les chiens et les singes ont une bonne résistance, les cobayes sont très résistants.

D'autre part, l'expérimentation a mis en évidence des lésions anatomo-pathologiques systématisées et presque constantes chez tous les animaux d'expérience de même que des signes humoraux caractéristiques.

Mais les résultats de l'expérience, quoique de la plus grande valeur, n'ont pas permis jusqu'à présent d'élucider totalement le problème. C'est ainsi qu'il y a un désaccord assez marqué entre l'importance des lésions observées et la guérison pourtant habituelle de hypervitaminoses. L'ensemble du tableau clinique, en outre, s'explique mal par les lésions vasculaires et rénales les plus souvent observées.

L'expérimentation animale a été particulièrement étudiée en France par LEVADITI et LI-YAN-PO, dès 1930. Plusieurs espèces animales ont été expérimentées.

Sur le singe la vitamine D a été administrée sous forme de Stérogyl (en solution huileuse diluée à 10 mgr. par cc.). A un singe pesant 1.250 gr., il a été donné une dose journalière de 10 mgr. par kg. ; la dose totale administrée est de 747 mgr. Les variations de poids constatées ont été inférieures à 200 gr. Sur l'animal sacrifié au bout de 46 jours, il n'a été observé aucune lésion des organes.

A un autre signe, pesant 750 gr. il a été administré une dose quotidienne de 20 mgr. par kg. ; la dose totale a été de 450 mgr. Il n'y a eu aucune variation de poids. L'animal a été sacrifié le 83me jour et on a observé une très légère calcification du rein.

Ces essais ont donc prouvé que des singes qui avaient reçu journellement per os des quantités de vitamine D2 de 30 à 60 fois supérieures à celles qu'on utilise en thérapeutique humaine ont très bien supporté le traitement.

Sacrifiés, ils n'ont montré aucune altération des organes, sauf une très légère calcification à localisation rénale.

Sur la souris. — En 1928, H. KREITMAR et T. H. MOLL ont fait absorber à des souris blanches des doses variables de « Vigantol ». A l'autopsie, ils ont constaté des dépôts de sels calcaires dans les viscères et les vaisseaux: les grosses et moyennes artères étaient transformées en tubes rigides ; les reins, les surrénales, le pylore, les poumons étaient surchargés en calcaire. LEVADITI et LI YAN-PO ont administré de l'esgostérol irradié mélangé à du pain avec lequel ils alimentaient des souris tous les jours, de telle façon que l'absorption de la dose fixée fut intégrale. Quarante-quatre souris ont servi à ces expériences.

A 4 souris, il a été donné pro die 0,5 mgr. ; la dose journalière a été de 33,3 mgr. par kg., la dose totale moyenne absorbée par animal de 11 mgr. La mortalité % a été de 0.

Avec 7 autres animaux, la dose pro die fut fixée à 1 mgr., la dose quotidienne par kg. était de 83 mgr. La dose totale moyenne absorbée par animal de 30 mgr. Il y a eu 28,5 % de mortalité ; la survie moyenne des animaux fut de 22 ; la fréquence du Ca fut de 1.

Avec un lot de 12 autres souris ayant une dose pro die de 3 mgr., une dose quotidienne de 250 mgr. par kg., la dose totale moyenne absorbée par animal fut de 48 mgr. Il y eut 83,8 % de mortalité ; la survie moyenne des animaux fut de 11,1 jours, la fréquence du Ca de 2.

Enfin avec un dernier lot de 21 animaux ayant une dose pro die de 5 mgr., la dose journalière par kg. étant de 400 mgr., la dose totale moyenne absorbée par animal fut de 54 mgr. La mortalité fut de 100 % ; la survie moyenne des animaux de 10,5 jours, la fréquence du Ca de 10.

Ces expériences montrent donc que la dose maxima tolérée de vitamine D2 administrée per os, oscille chez la souris entre 0,5 mgr. et 1 mgr. par jour, soit entre 33 et 83 mgr. par kg. La dose presque toujours mortelle (en 11,4 jours) est autour de 3 mgr. par jour, soit 250 mgr. par kg. Enfin la dose sûrement mortelle est de 5 mgr. (400 mgr. par kg. et par jour).

L'effet nocif de ces doses considérables s'est traduit par une perte de poids, de l'amaigrissement, de l'inappétence, parfois de la diarrhée.

Des examens histologiques ont été pratiqués chez la souris :

2 pour la dose de 1 mgr. pro die
4 — 3 —
15 — 5 —

Le calcium fut décelé chez 13 animaux (soit 62 %). Une fois pour la première dose 2 fois pour la deuxième, 10 fois pour la troisième. Il fut trouvé 13 fois dans le rein, une fois dans l'intestin.

La fréquence de la calcification paraît aller de pair avec l'augmentation de la quantité de vitamine D2 administrée per os. Certains animaux succombent à l'intoxication aiguë sans qu'il y ait incrustation calcique manifeste des tissus : la calcification n'est donc pas l'unique cause de la mort, encore moins un témoin fidèle de l'empoisonnement dit LEVADITI. Cet empoisonnement est peut-être causé par des principes chimiques indéterminés qui accompagnent la vitamine D2.

Sur le rat. — Les expériences sont moins nombreuses mais confirment les précédentes.

LESLIE J. HARRIS, a montré que les effets toxiques de la vitamine D2 sont très variables suivant le régime fourni. Des rats nourris avec du lait et du pain présentent à l'ingestion de vitamine D2 une hypervitaminose typique. Les accidents sont beaucoup plus graves si on ajoute à la ration une nourriture riche en P et Ca. Les résultats sont encore plus nets et avec des doses moindres de vitamine si le régime est déséquilibré par un excès de Ca.

Sur le chien : Des doses massives de vitamine D2 administrées per os ont provoqué la mort avec une azotémie progressive, une hypercalcémie, une hypophosphorémie et une diminution de la réserve alcaline.

Sur les jeunes chats : Ils sont réputés très sensibles à l'ergostérol irradié (KREITMER et MOLL) ; les essais de LEVADITI et LI-YAN-PO confirment ce fait.

Trois jeunes chats ayant absorbé de l'ergostérol irradié à la dose quotidienne de 2 à 10 mgr. par kg. ont succombé tous les trois du neuvième au dix-huitième jour après une perte de poids de 100 à 300 gr.

Sur un lot de quatre chats de trois mois, à qui nous avons fait absorber 7,5 mgr. de stérogyl dans une tasse de lait, tous furent tués en 24 h. Mort dans un syndrome de collapsus algide avec anurie, soif intense, diarrhée profuse. Un accident de laboratoire nous a empêché d'examiner les reins prélevés aussitôt après la mort.

Sur le lapin : LEVADITI a expérimenté sur 23 animaux dont 20 ont reçu le produit instillé goutte à goutte et 3 l'ont reçu intra-musculaire.

Avec 3 animaux, la dose journalière par kg. ayant été de 1,5 mgr., la dose totale moyenne par animal de 117 mgr., la mortalité a été de 0 %, la fréquence du Ca de 2.

Avec un autre lot de 3 lapins à qui la dose journalière par kg. fut de 2 à 4 mgr. et la dose totale moyenne de 172 mgr. par animal, la mortalité a été également de zéro, la fréquence du Ca de 2.

Avec 2 lapins recevant une dose quotidienne de 5 mgr. par kg., la dose totale moyenne ayant été de 238 mgr., la mortalité a été de 100 %, la survie moyenne de 26 jours, la fréquence du Ca de 2.

Avec un lot de 4 autres lapins recevant une dose journalière de 10 à 15 mgr., la dose totale fut de 254 mgr., la mortalité atteignit 100 % avec une survie de 12 jours et une fréquence du Ca de 2.

Enfin, avec un dernier lot de 8 lapins, recevant par jour 20 mgr. par kg., la dose totale ayant été de 310 mgr. en moyenne par animal, il y eut 100 % de mortalité avec une survie moyenne de 9 jours et une fréquence en Ca de 4.

Ainsi il apparaît que la dose maxima tolérée, administrée per os est chez cet animal de 3 à 4 mgr. par kg. et par jour. La dose mortelle est égale ou légèrement supérieure à 5 mgr.

Les lapins recevant cette dernièse dose maigrissent de 200 à 500 gr., ont mauvais aspect, de la diarrhée et de l'inappétence. Ils meurent vers le vingtième jour alors que les lapins ayant pris 20 mgr. meurent en moyenne du neuvième au douzième jour. Le lapin, pour une dose mortelle calculée par kg. de poids vif a une sensibilité supérieure à la souris.

Quand on administre var voie parentérale le stérogyl à des lapins, celui-ci paraît nettement moins nocif. Avec une dose de 10 mgr. pour 1.000, un lapin a une survie de 38 jours, il meurt et on décèle chez lui la présence de Ca. Avec une dose de 30 mgr. pour 1.000, 2 lapins meurent après une survie de 55 jours ; tous deux présentent du Ca en quantité anormale.

Seize examens ont été pratiqués sur le lapin : 6 pour des doses de 1 à 4 mgr., 1 pour des doses de 5 mgr., 2 pour des doses de 10 à 15 mgr. et 7 pour des doses de 20 mgr.

A 6 reprises, soit 37 % on a trouvé une calcification positive.

Deux fois chez les lapins ayant eu 5 et 15 mgr., quatre fois chez ceux ayant pris 20 mgr. par jour et par kilog.

La fréquence de la calcification des organes augmente avec la dose de vitamine administrée. La calcification intéresse le rein, l'aorte, plus rarement l'estomac, le foie et le myocarde.

T. H. Moll et Warnaky ont insisté sur les troubles du métabolisme phosphoré chez le lapin intoxiqué par la vitamine D2 et ils ont noté un véritable dépôt phosphoré.

Immédiatement après ingestion d'une forte dose il y a une hyperphosphorémie avec élimination instantanée par les reins. L'ingestion de P augmente la phosphorémie sans augmenter la fixation sur le squelette. Le

métabolisme du Ca serait pour eux moins troublé que celui du P, d'une façon moins constante et moins nette. Un lapin supporte assez bien une dose unique de 50 mgr. : il perd du poids, présente de l'hyperphosphorémie, mais revient à la santé en quelques jours. Si l'expérience est répétée, les lésions rénales se produisent et chaque nouvel essai les aggrave. SIMONNET et TANRET. LEVADITI et LI-YAN-PO confirment, dans leurs expériences, que chez l'animal sain soumis à une intoxication D vitaminique il existe : 1) des précipitations calcaires dans les cellules des tubuli des reins ;

2) des calcifications de la tunique moyenne des artères rénales, de l'aorte, des artères gastriques et pulmonaires.

3) des dépôts calcaires dans la muqueuse gastrique et dans les parois alvéolaires du poumon.

LEVADITI et LI-YAN-PO considèrent que l'hypercalcémie est un phénomène à peu près constant et que la calcification et la toxicité sont étroitement liées, non dissociables, même si la calcification n'est pas la cause de la toxicité.

L'autopsie des animaux de leurs expériences morts par intoxication, montre surtout des calcifications tissulaires. La dissection des reins révèle des calcifications intenses généralisées à la corticale et à la médullaire ; souvent très denses, elles forment parfois des concrétions très importantes, véritables calculs, allant jusqu'à obstruer les lumières des tubes.

Si la calcification est intense, les dépôts de Ca peuvent se voir dans les parois vasculaires, artérioles et veinules, sauf dans les glomérules. Au niveau de la papille on constate la présence de cylindres calciques dans les tubes excréteurs ; des signes de néphrite épithéliale et de diapédèse leucocytaire intra-canaliculaire peuvent être observés.

En résumé, on note des précipitations de Ca à la localisation intra-épithéliale et vasculaire dues à un trouble du métabolisme calcique.

Cette calcification atteint encore les parois vasculaires, surtout les artères de gros calibre. L'aorte épaissie, rigide, tomontueuse, présente une calcification très marquée de ses parois, surtout la tunique moyenne au contact de l'intima. Les lieux électifs de cette précipitation seraient les fibres élastiques et conjonctives.

Mais si l'animal est atteint de lésions préexistantes celles-ci feraient point d'appel pour l'accumulation du Ca, dans le poumon d'un lapin infecté par helminthiase, comme également dans les tubercules pulmonaires, spléniques ou ganglionnaires d'un animal tuberculeux, dans le névraxe d'un lapin atteint par le virus herpéto-encéphalitique.

En résumé, lésions systématisées rénales, artérielles, viscérales et lésions non systématisées en un point quelconque de l'organisme là où il y a déjà des cellules malades.

Enfin, le signe dominant humoral est l'hypercalcémie à peu près constante. Il y a une surcharge calcaire du sang, non due à une spoliation des réserves tissulaires mais à un excès de fixation du Ca alimenfaire (J. A. COLLAZO, P. RUBINO et B. VALERA).

Expérience montrant la nocivité plus grande de la voie digestive:

GOUMELLE, SASSIER et MARCHE, à la Société de Biologie ont fait part en 1947, d'une communication sur l'action comparée des doses élevées de vitamine D2 administrée par voie digestive et voie intra-musculaire chez le chien.

Avec une dose orale quotidienne de 1,15 mgr. par kg. et par 24 heures en 24 jours, ou encore avec une dose de 3,15 mgr. par kg. et par jour en 9 jours, la

mort de l'animal est survenue dans un tableau d'azotémie progessive, d'hypercalcémie, d'hyperphosphorémie et avec baisse de la réserve alcaline. Dans les deux cas la dose mortelle fut de 28 mgr. par voie orale.

Par voie parentérale, les mêmes doses ont paru inoffensives.

De plus, l'ascension de la calcémie chez ces animaux qui ont pris de la vitamine D2 se fait en dehors de tout apport calcique extérieur.

Dans une deuxième expérience, ces auteurs ont constaté que les teneurs du poumon, du rein et de l'estomac sont 21, 23, et 27 fois plus élevées que dans les viscères des chiens traités par injection.

Toujours à la Société de Biologie, GOUMELLE, M. BACHET et R. SASSIER ont communiqué les résultats des différences d'action de la vitamine D2 à hautes doses sur la calcémie sérique selon les voies de pénétration digestive ou intra-musculaire.

Per os, la vitamine D2 prise à hautes doses provoque une forte augmentation de la calcémie sérique ; alors que par voie intra-musculaire les mêmes doses ne modifient pas cette calcémie.

2. — SUR L'ETRE HUMAIN

Nous-même, dans notre service, avons prescrit sur un certain nombre de malades convalescents d'interventions bénignes, telles que hernies, curettages, appendicectomies, 15 mgr. (soit 600.000 U.I.) par jour de vitamine D2 sous forme de Stérogyl. Au bout de 5 à 6 jours, soit avec des doses totales de 3.000.000 à 3.600.000 U. I. nous avons pu observer certains symptômes caractéristiques d'intoxication et en particulier de l'asthénie, de l'anorexie, des céphalées. On nota en outre, de la polyurie, une augmentation du pH urinaire (6,4 à 6,8) ainsi qu'une calciurie exagérée.

La suppression de l'administration de la vitamine D2 a fait rétrocéder rapidement ces phénomènes.

Chez ces sujets, nous avons noté que les premiers signes de l'intolérance ont été la céphalée, et l'anorexie.

Nous inspirant de la méthode d'exploration séparée des glomérules et des tubes du rein à l'aide de l'étude des clearance par le mannitol et l'acide para-amino-hippurique proposée en France par HAMBURGER et RYCKEWAERT, nous avions l'intention d'étudier la fonction glomérulaire et tubulaire dans des cas d'intoxication par la vitamine D. Nous pensions pouvoir expérimentalement déterminer quel était, du glomérule ou du tube, le premier à souffrir et mettre en évidence l'atteinte du rein avant l'apparition des premiers signes cliniques d'insuffisance rénale et donc porter un pronostic plus rigoureux.

Chez le sujet sain, on a déterminé que la clearance au mannitol (reflet de la fonction glomérulaire) était de 120-130 cc./minute. La clearance inférieure à 100 cc., la filtration glomérulaire devient pathologique.

La clearance de l'acide P.A.H. est de 500-600 cc. L'excrétion tubulaire devient pathologique pour une clearance inférieure à 400 cc.

D'après les examens histo-pathologiques comme d'après les examens de laboratoire (rigidité fonctionnelle) il semblerait que l'atteinte rénale soit électivement tubulaire au départ, ensuite il y a glomérulite. Nous aurions donc, après intoxication D2 massive, une clearance à l'acide P.A.H. modifiée, alors que la clearance au mannitol ne devrait pas être troublée

Malheureusement, l'électro-réfractomètre qui nous aurait permis d'entreprendre ces épreuves, n'étant pas encore en notre possession, il ne nous a pas été possible de pratiquer ces examens qui auraient été des plus intéressants pour étudier l'atteinte élective du rein en cas d'intoxication aiguë par la vitamine D.

Au stade terminal de glomérulo-tubulite, ces examens n'apporteraient qu'un élément supplémentaire confirmant l'atteinte totale et la dégénérescence du parenchyme.

R. H. Freyberg, en 1942, faisant un essai thérapeutique avec la vitamine D2 sous forme d'ertron à doses massives chez 36 malades atteints d'arthritisme, a pu observer plusieurs accidents d'hypervitaminose. Dans 16 cas sur 36, il a fallu interrompre le traitement du fait de sa toxicité.

M. Faniello, en 1945, traitant des tuberculoses pulmonaires aiguës par la vitamine D2 (stérogyl 15, en ampoules de 15 mgr. à 600.000 U.I.) à doses massives, a constaté plusieurs cas d'hypervitaminose. Sur 22 observations, il signale l'apparition, dans 20 cas, d'une hypercalcémie manifeste lorsque les doses atteignent 15 mgr. tous les 2 à 5 jours. Celle-ci apparaît parfois dès l'absorption de la quatrième ou cinquième ampoule, atteint 120 à 170 mgr. A partir d'un certain taux de la calcémie, une azotémie apparaît entre 60 et 90 cgr. sans albumine, sans hypertension. Ces modifications humorales sont souvent latentes, mais une anorexie, des vomissements peuvent les précéder.

Pasteur-Vallery-Radot, P. Milliez et Ryckewaert en 1946, rapportent l'observation d'un homme de 23 ans qui, pour une pleurésie séro-fibrineuse, reçut en un mois et demi, 17 ampoules de 15 mgr. de vitamine D2 ; il eut alors de la polyurie, des nausées, des douleurs épigastriques survenant par crises, de la diarrhée, de l'insomnie, des maux de tête, des douleurs dentaires. Il n'avait pas d'albumine dans l'urine mais des hématies et quelques cylindres granuleux ; l'azotémie était de 76 cgr., la calcémie de 140 mgr. avec une phosphorémie à 40 mgr. Avec l'interruption du traitement, la guérison fut totale en un mois.

Le Syndrome Biologique

Constance de l'hypercalcémie et de l'hyperatozémie

L'aspect clinique du syndrome d'hypervitaminose D^2 est maintenant classique. De nombreuses observations étrangères et françaises ont rapporté dans le détail des intoxications sérieuses ; des études d'ensemble et des cas cités sont encore venus enrichir ce nouveau chapitre de la pathologie. Des cas mortels sont venus en confirmer la gravité possible. Et actuellement, la question demeure à l'ordre du jour car ce syndrome réclame de nouveaux travaux au point de vue biologique, histopathologique et physio-pathologique, tous encore assez obscurs.

Néanmoins peut-on déjà tirer quelques éclaircissements et dégager la constance de certains phénomènes en particulier au point de vue humoral. Des observations dont nous avons pris connaissance nous constatons la prédominance de :

L'hypercalcémie : celle-ci est un signe essentiel de l'intoxication. Le plus souvent élevée, elle oscille entre 110 et 150. Cette hypercalcémie est à peu près constante. Pour J. A. Collazo, P. Rubino et B. Valera il y a

une surcharge calcaire du sang due à un excès de fixation du Ca alimentaire et non à une spoliation des réserves.

Avec cette hypercalcémie, il existe très souvent une hyperphosphaturie et hyperphosphorémie ; peut-on se demander si celles-ci sont capables de provoquer la formation de calculs rénaux et de concrétions calcaires ? On note évidemment toujours dans les compte-rendus d'autopsie des calcifications rénales mais faut-il conclure que ce dépôt calcique constitue le substratum fondamental de l'hypervitaminose ?

L'insuffisance rénale à la longue est capable de maintenir cette hypercalcémie : ainsi s'expliqueraient les cas où il persiste pendant longtemps des troubles de néphrites et en particulier l'hypercalcémie.

Le plus constant des différents signes biologiques de l'intoxication est certainement :

L'hyperazotémie, signe très sensible, à régression très rapide, souvent isolé, rapidement résolutif, il est un argument de valeur pour le diagnostic exact. En général, cette hyperazotémie varie entre 0,50 et 0,70 gr. par litre.

Le syndrome humoral réalise un tout caractérisé mais les liens qui unissent ses divers éléments : hypercalcémie, hyperazotémie, hypochlorémie, sont encore mal connus.

Le syndrome biologique est, en réalité, constitué de signes qui sont la marque essentielle de l'intoxication ; ce sont l'hypertension artérielle, l'hyperazotémie, l'hypercalcémie, les perturbations des différentes épreuves rénales (P.S.P., rigidité fonctionnelle, épreuve de dilution, et vraisemblablement modifications des différentes clearance).

Auteurs	Sujets	Age	Azotémie	Calcémie	Phosphorémie	T. A.
F. Hess	enfant			162 mgr.	N	
M. Lewis	enfant			176 mgr.		
. Grimm	adulte					
tcher	enfant	18 mois	0,90			
. Tumul-	jeune homme	22 ans	augmentée			
.	jeune homme	22 ans	légère	150 mgr.	38 p. 1.000	
. Howard			transitoire	180 mgr.	29	
S. Danow-	femme	47 ans			1 an après :	
ki.				1 an après :	N	
W. Win-				117 mgr.	passe de 28-	
kler				puis de 102-	30 à 45	
P. Peters				108 passe à	1 an après :	
				142	32-33	
				1 an après :		
				119 puis		
				94		
	femme	56 ans	0,53	138	44	
				puis	puis	
				144	52	
S. Frie-	homme	49 ans	0,40	101	41	
ann			10 mois apr.	10 mois apr.		
Roads				112		
Yeager						
	homme	39 ans		120		15,5-8,5
				2 mois après		
				120		
et	enfant	8 mois	0,45	153	95	
	enfant	7 mois	0,45	160	107	
elle	20 sur 22		14 cas s. 22	+		
			0,60 à 0,90	120 à 170		
teur - Val-	homme	23 ans	0,76	140	40	
- Radot	homme	46 ans	0,70	120	35	
Milliez	homme	28 ans	0,92	128		
ckewaert						
nchet	4 observ.		+	+		
Jelke	enfant	1 an 1/2	+		+	
Bureau	jeune fille	26 ans		160		
hmann			+			
riquand	enfant	9 ans	1 puis	138		14-9
vergne			1,57	puis		puis
Nérard			puis	105		11,5-7
Michel			0,40			

Auteurs	*Sujets*	*Age*	*Azotémie*	*Calcémie*	*Phosphorémie*	*T.*
J. W Frost F. W. Synderman I. S. Leolpold	femme âgée			+ revenant à la N 13 mois après		
Lamy Mlle Jammet Paley	enfant	19 mois	1,56 puis pdt 8 mois 0,60	115	30	
A. Guichard R. Creyssel P. Cortet	homme	53 ans	0,93 puis 0,62			
Merz. Protar Gamin, Garnon	femme		0,78			
Thèse de S. Leduc Reynier	homme jeune fille	24 ans 15 ans	0,87 +	128		
Th. R. Combe	homme garçon	21 ans 18 ans		115 115 puis 123		13,5-
	garçon	17 ans	0,50	126		
Th. N. James	homme homme enfant	25 ans 18 ans 1 an 1/2	+ 0,58	+ 112 168		+
Th. R. F. Bretaud	homme	23 ans	0,90 puis 0,45	118		21- pui 15-
	enfant femme	12 ans 27 ans	1,20 0,70	146 119		
M. Secretan	26 malades		+ dans majorité des cas			

Auteurs	Sujets	Age	Azotémie	Calcémie	Phosphorémie	T. A.
ré	fille	8 ans	0,65	115		13-8
	garçon	6 ans	0,45	101		16-10
	garçon	11 ans	0,55	138		12-8
	garçon	15 ans	0,45	137	31	13-8
	garçon	7 ans	0,30	205		12-9
	fille	4 ans	0,77	152		13-8
	fille	7 ans	0,50	129	37	13-7
	garçon	20 mois	0,50	104		12-8
		2 ans	0,45	80	31	
	fille	16 mois	2,57	105	66	16-10
		12 ans	0,44	82	26	12-7
	garçon	16 mois	0,50	153	62	11-6
	fille	18 mois	1,55	115	30	12-7
	garçon	2 ans 1/2	0,67	101		8-6
	garçon	4 ans	0,35	145		9-6
	garçon	3 ans	0,50	138		
	fille	5 ans	0,55	149	28	13-8
	garçon	8 ans	0,45			13-9
	garçon	21 mois	0,40	162	28	
	fille	2 ans		141		11-8
	fille	7 mois	0,34	120	40	
	garçon	2 ans	0,70	137	25	15-9
	garçon	8 ans	0,85	129		
	garçon	13 ans	0,73	120		12-8
	garçon	13 mois	0,70	150	33	12-8
	fille	12 mois	1,45	102		
	garçon	13 ans	0,80		32	
n			0,85 puis 0,69 puis 0,68			

Augmentation de la vague alcaline par la vitamine D et mobilisation phospho-calcique avec élimination de phosphates tricalciques.

Le calcium, on le sait, s'élimine par 3 voies : urinaire, intestinale et biliaire. Par les voies urinaires sous forme de phosphates, l'élmination quoique constante, est sujette à variations. En cas d'alcalose, la quantité de phosphates tricalciques éliminée par cete voie est réputée s'accroître considérablement. « Perdre ses phosphates par les urines » est une expression classique ; ces précipitations forment un dépôt à froid attribuable à l'alcalinité des urines. Le calcium s'élimine combiné au phosphore.

Or, la vitamine D semble avoir, théoriquement, une action acidosique : les expériences de CHAUCHARD, MAZOUE et LECOQ sur le rat ont montré que la vitamine D entravait l'alcalose expérimentale et aggravait l'acidose. Elle paraît se comporter ordinairement comme un acidifiant urinaire. Son action acidosique a même conduit CHARPY à conseiller l'injection de bicarbonate de soude au cours de son traitement. Par contre, en cas d'hypervitaminose, les phénomènes d'intolérance s'accompagnent en outre, d'une élévation du pH urinaire vers l'alcalose et d'une calciurie exagérée. Pour WELLS, l'alcalose favoriserait peut-être les précipitations calciques. La vitamine D se comporte alors comme un facteur d'alcalose favorisant la précipitation des sables. C'est ainsi qu'un pH neutre ou alcalin (7 et au-dessus) favorise la précipitation de phosphate et d'oxalates. D'assez nombreuses lithiases phospho-calciques ont été signalées chez des ulcéreux gastriques ou duodénaux soumis à une médication alcaline intempestive ou excessive.

Exagérant son rôle physiologique de meilleure assimilation intestinale du calcium, la vitamine D accélère en

outre la mobilisation du calcium du squelette mais aussi des combinaisons organiques tissulaires avec production d'ions « P » diffusibles nécessaires à l'édification de certains tissus néoformés avides de phosphore. Ces deux processus contribuent à augmenter le taux du P sanguin et ne sont pas contre-balancés par une fonction inverse de cette vitamine d'accroître l'élimination du P par voie rénale.

La mobilisation calcique exagérée, l'augmentation de la vague alcaline, provoquées par les doses excessives de vitamine D peuvent ainsi se traduire par une décalcification du squelette, une formation des phosphates tricalciques et des dépôts calcaires.

Action des parathyroïdes ? Troubles parathyroïdiens: la vitamine D support de l'action parathyroidienne ?

Le rôle des parathyroïdes dans le métabolisme du Ca est capital, aussi important que celui de la vitamine D Il conditionne la teneur en Ca de toutes les humeurs Son excès entraîne la fuite du Ca hors du grenier osseux avec dépôts calciques au sein des tissus moux. Son insuffisance engendre la baisse du taux du Ca dans le sang et les humeurs occasionnant la tétanie vraie ou fruste.

La sécrétation parathyroïdienne a également un rôle de régulation du P des plus importants, mais elle ne régit que l'excrétion du P, non sa fixation, et très partiellement, l'équilibre phospho-calcique. En outre les extraits parathyroïdiens auraient une action directe sur l'état de Ca cellulaire ; il n'y aurait pas seulement une action de quantité mais aussi une action de qualité. Les parathyroïdes doivent être considérées comme régulatrices des métabolismes phosphorique et calcique. Elles sont surtout aptes à remédier à l'hyperphosphorémie en abaissant le seuil rénal du phosphore et ne semblent

intervenir à pleine charge que sous la menace d'une hypocalcémie notoire. Elles ont peu d'influence sur le pH sanguin ; leur action sur la calcémie s'opère par l'intermédiaire du sympathique dont la section bloque une des voies de conduction nerveuse de la glande, ce qui démontre que le sympathique est le calci-mobilisateur par excellence.

En cas de fonctionnement normal des parathyroïdes l'élimination du phosphore s'opère de préférence par la voie rénale, le Ca s'élimine combiné à lui à raison de 18 à 43 % du Ca total. La fuite du Ca par les reins paraît un phénomène spécifique de l'activité parathyroïdienne. D'après LANGERON, PAGET, CORDONNIER l'extrait parathyroïdien augmenterait la rétention calcique.

La parathyroïde est, en résumé, un calci-utilisateur, à la fois calci-mobilisateur et calci-fixateur. De même que la vitamine D, les parathyroïdes sont les gardiennes de l'équilibre calcémique à l'égard des variations du rapport Ca/P.

De nombreuses hypothèses ont été faites pour expliquer l'action physiologique de la vitamine D en relation avec celle des parathyroïdes les résultats semblent parfois contradictoires. Si la calcémie normalement élevée est un facteur nécessaire à la calcification il n'en est pas de même d'une hypercalcémie ; en outre, une calcémie élevée peut résulter d'une destruction du tissu osseux, donc d'une décalcification et peut ainsi provoquer une calciurie importante. Dans la tétanie suivant l'ablation des parathyroïdes la vitamine D peut permettre une survie prolongée comme si elle suppléait aux glandes absentes ; le rôle de ces dernières serait d'action moins directe que celle de la vitamine dans la fixation humorale du Ca puisque leur insuffisance peut être supplée par un excès d'apport calcique et de vitamine D.

Inversement, l'excès plus que notoire (1.000 fois la dose thérapeutique de vitamine D) produit l'hypercalcémie et l'hyperphosphotasémie, une mobilisation excessive du Ca osseux tout comme l'hypersécrétion parathyroïdienne.

Il y aurait une certaine influence de la déficience en vitamine D sur l'hypertrophie des parathyroïdes (expériences de NONIDEZ et GOUDALE, de HIGGINS et SHEAR sur des poules). Cette hyperplasie parathyroïdienne serait dans une certains mesure empêchée par des extraits parathyroïdiens. Ainsi l'hypertrophie parathyroïdienne représenterait un mécanisme de compnsation contre la déficience en vitamine D.

Dans l'intoxication vitaminique le métabolisme du Ca est anormal. On sait qu'il y a toujours, normalement, dans le sérum, plus de Ca qu'on ne peut l'expliquer par les lois des solutions simples. On ne peut expliquer de cette façon que 25 % du Ca du sérum. On considère, en outre, qu'il y a au moins 2 autres facteurs contribuant à maintenir dans le sérum le reste du Ca. Le plus important de ces facteurs est l'hormone parathyroïdienne qui retient en solution 40 à 50 % de la quantité normale de Ca du sérum. En quelque sorte l'action de la vitamine D s'exercerait sur cette fraction de la quantité normale du Ca sérique mais on n'a pas pu établir l'exacte relation entre la vitamine D et l'hormone. L'autre facteur est l'effet combiné des protéines du sérum qui retiennent environ 30 à 40 % de la quantité normale du Ca en solution.

La calcification anormale d'un tissu peut provenir de la valeur totale du Ca du sang qui n'est pas très élevé, et à l'inverse la quantité totale du Ca du sérum peut rester élevée pendant longtemps sans produire de calcifications pathologiques.

Ham et Portuondo ont trouvé qu'après l'administration de doses massives d'ergostérol irradié à des rats et à des lapins la calcification pathologique n'apparaissait pas tant que le taux du Ca du sérum s'élevait mais qu'elle était considérable lorsque la concentration du sérum tombait. Pour eux l'élévation du Ca sérique serait due à un accroissement de la fraction contrôlée par l'hormone parathyroïdienne, le calcium venant des intestins, des os et des autres tissus. Quand le taux du Ca du sérum tombe il se produit dans ce dernier une mise en liberté du Ca venant de la fraction contrôlée par les parathyroïdes, ce qui occasionnerait la présence d'une grande quantité du Ca en solution dans le sérum jusqu'à ce qu'il puisse être déposé ou excrété.

Puisque la possibilité de dissolution du Ca dans le sérum est étroitement limitée, il en résulte une précipitation du Ca dans les tissus. Il apparaît ainsi qu'une quantité de Ca du sérum variant rapidement est plus apte à occasionner une calcification pathologique qu'une quantité élevée mais constante.

Les calcifications pathologiques semblent dépendre davantage des fluctuations du sérum que de l'hypercalcémie elle-même et peuvent survenir seulement lors du déclin de l'hypercalcémie.

Wells a établi qu'on peut précipiter le Ca d'un sérum à haute teneur en CO^2 en rendant ce sérum plus alcalin.

La vitamine D agirait peut-être par une stimulation des parathyroïdes et probablement par action sur le pH humoral. L'excès de vitamine D troublerait-il le bon fonctionnement parathyroïdien en perturbant le métabolisme calcique ? Y a-t-il actions réciproques ? Le problème reste posé.

Vitamine D - Vitamine A

Vers 1935 Gross, Sell-Beck expérimentant sur des rats en croissance soumis à un régime trop riche en vitamine D^2 employèrent simultanément de fortes doses de vitamine A. Ils constatèrent qu'il n'apparaissait pas chez ces animaux de troubles d'hypervitaminose D^2.

La vitamine A compenserait l'action nocive des doses massives de vitamine D.

Emerique en 1936 constate que les troubles provoqués par une carence soit de la vitamine A, soit de la vitamine D rappellent les troubles que provoque l'excès de l'autre. Pour lui il y aurait ainsi intérêt à envisager un équilibre nécessaire entre les taux de ces 2 vitamines dans la ration. Madame Randoin n'hésite d'ailleurs pas à dire qu'un excès unilatéral de vitamine D donnerait lieu à une carence en vitamine A et il se pourrait que les troubles interprétés comme résultant d'une hypervitaminose D^2 puissent être dus à une rupture d'équilibre entre ces deux vitamines.

Emerique a prouvé que vers la fin de l'avitaminose A, il se produisait des troubles profonds de la composition minérale des organes : les teneurs en P et Ca augmentent. Or ceci peut être rapproché de la formation des calculs phospho-calciques observés souvent à ce moment de la maladie. La vitamine A a une action très importante sur l'ossification des tissus, elle explique les corrélations physiologiques observées entre elle, le thymus, les parthyroïdes et la vitamine D. Elle a une action calci-fixatrice, augmente la calcémie, et la cholestérolémie, préside à l'ossification et renforce l'action calci-assimilatrice intestinale de la vitamine D.

Culhane a démontré que les aliments riches en vitamine A exercent une très grande influence sur les troubles causés par un excès d'ergostérol irradié.

De plus, chez les animaux soumis à une hypervitaminose D, la vitamine A modère la décalcification des os et l'ossification des artères et des viscères provoquée par des doses excessives de vitamine D. Elles exercerait une action régulatrice sur le métabolisme et la calcification et aurait une action opposée à la vitamine D sur le métabolisme calcique.

En outre, on sait le rôle joué par l'avitaminose A dans la formation de la lithiase urinaire : la carence de cette vitamine est susceptible de provoquer le développement de calculs urinaires, état qui peut s'associer à un excès de vitamine D ; le pourcentage des calculs est plus fort chez les animaux carencés en vitamine A et recevant une dose élevée de vitamine D. Avec une hypovitaminose A il y a un dépôt de Ca dans les reins, dépôt aussi abondant que celui causé par un excès de vitamine D.

Il y aurait donc un certain antagonisme entre les 2 vitamines qui ne se produirait que pour des doses excessives des 2 vitamines tant à l'égard du fonctionnement thyroïdien que du métabolisme basal et de l'hypervitaminose proprement dite.

D'autre part, il est hors de doute qu'il y a entre la vitamine A et la vitamine D une certaine synergie ainsi qu'une certaine régulation mutuelle de leurs effets. Si on élimine les cas anormaux dans lesquels l'administration de doses énormes conduit à des hypervitaminoses on peut être autorisé à dire que la vitamine A et la vitamine D concourent toutes deux à assurer une calcification normale des tissus et à éviter la lithiase.

La vitamine A aurait une action inhibitrice sur la fonction para-thyroïdienne, la vitamine D exercerait une action thyréotrope nette mais à des doses élevées souvent toxiques.

Dans la formation des calculs urinaires en particulier les vitamines A et D jouent un rôle prophylactique et curatif important. Il y a ainsi une synergie entre les vitamines A et D pour prévenir et guérir la lithiase avec influence du magnésium.

La lithiase phospho-calcique des grabataires et des paraplégiques

Une opinion aujourd'hui classique attribue la genèse des calculs phosphatiques à l'infection des germes uréolytiques et au pH alcalin qui en résulte. On considère en outre une notion fondamentale qui s'est peu à peu établie à propos des calculs phosphatiques : le rôle des cathions dans la genèse des précipitations lithiasiques. Le calcium intervient sans doute beaucoup plus que l'ion acide dans le mécanisme de la cristallisation. Une telle notion est basée sur l'observation de la lithiase dite « d'immobilisation » et la lithiase hyperparathyroïdienne. C'est en particulier dans ce cas qu'il faut invoquer les troubles du métabolisme calcique. Certaines de ces lithiases sont rangées sous le vocable de lithiase par hypercalciurie.

En 1935, ALBRIGHT, COPE, BONNEY ont mis en évidence les relations existant entre l'hyperparathyroïdisme et la formation des calculs. COPE sur 67 cas d'hyperparathyroïdisme constate 47 fois la lithiase. CHUTE trouve des calculs dans 84 % des cas d'hyperparathyroïdisme. L'action des parathyroïdes n'est directe que sur le P qu'elle excrète par les urines en excès, ce qui nécessite la mobilisation préalable de phosphate tricalcique ; d'où, en définitive, dérèglement du métabolisme phosphore-calcium, hypocalcie par hyperparathyroïdie.

Un autre exemple de lithiase est fourni par les lithiases qui apparaissent chez des malades contraints à une immobilsation prolongée par suite de fractures ou d'af-

fections telles que grandes ostéomalacies, ostéoarthrites tuberculeuses, rhumatismes décalcifiants, spondyloses, ostéomylélites prolongées, arthrites gonococciques.

Divers auteurs ont insisté sur le rôle de cete immobilisation prolongée. LEGUEU, DECAUX l'ont signalé pour les tuberculoses osseuses, GAYET pour les fractures du bassin. R. LICH et MANSFIELD conseillent une surveillance de l'état rénal de ces immobilisés et, à titre préventif, l'acidification des urines, par l'acide phosphorique, la dilution des urines, la prévention de la décalcification et la surveillance de la stase possible.

De même, on a observé parfois la formation de lithiases à la suite de blessures spécialement osseuses, lors de blessures de la colonne vertébrale ou de la moëlle épinière, parfois lors de fractures multiples, infectées, des os telles qu'en font les projectiles. Dans ces cas on a souvent assisté à la formation rapide de calculs (en quelques mois). Les bassinets étaient remplis de calculs coralliformes alors que le premières radios faites après l'accident avaient montré des reins normaux. Ces notions ont été étudiées par MAC CAGUE, L. KOJEN, S. PETKOVIC, GAYET de Lyon. La lithiase surviendrait de préférence après une fracture grave (parfois ouverte) du fémur, du bassin ou du rachis. Il s'agit alors de calculs phosphatiques.

Il semble que toute immobilisation prolongée tende à déclancher des phénomènes d'ostéoporose diffuse avec perte abondante de Ca dans les urines ; les calculs se forment en un à trois mois, ils sont constitués dans 62 % des cas par du phosphate de calcium aseptique ; ceci sérajouté à un certain degré de décalcification engendré par le processus de réparation des fractures (le traumatisme serait responsable de la lithiase, probablement par péripyélite) ou dans les cas d'affections causées par un hyperparathyroïdisme ou, enfin, dans tous les processus de décalcification.

PRATHER, en 1947 a en outre rapporté dans le « Journal of Urology » un important travail sur la possibilité de la formation de calculs urinaires survenant chez des paraplégiques à la suite de blessures de la moëlle épinière.

Dans ces diverses questions des causes déterminantes peuvent être invoquées : les fonctions rénales peuvent être troublées par voie nerveuse, végétative surtout. Il peut y avoir des troubles paralytiques ou parétiques de la motricité pyélo-urétérale ou tout au moins des troubles vaso-moteurs du bassinet et de l'uretère. Ceux-ci favorisent le développement de l'infection soit par voie rénale, soit par voie vésicale (car, souvent, dans ces cas, il y a rétention vésicale qui nécessite les cathétérismes, lesquels provoquent l'infection). Lors des suppurations osseuses de longue durée (fracas osseux par coup de feu) il se forme parfois des calculs rénaux bilatéraux : la libération et l'excrétion des sels de chaux multiples pouvant concourir à a formation de ces calculs.

Le Syndrome Histo-Pathologique

Les divers cas mortels dus à une intoxication par l'hypervitaminose D^2 ont permis des études anatomo-pathologiques qui ont montré des lésions de surcharge calcaire dans les tissus. La localisation de cette surcharge est élective.

Des rapports publiés, on a pu établir qu'il existait :

— dans les tubes rénaux des lésions d'élimination et de précipitation calcaire à peu près constantes.

— des calcifications vasculaires fréquentes.

— diverses calcifications dans les viscères dont le siège est de préférence aux points où une lésion antérieure semble constituer un appel pour la surcharge calcaire.

Les lésions anatomiques systématisées provoquées par l'intoxication D^2-vitamique semblent pouvoir être classées en deux groupes :

1° *des lésions précoces rénales*, isolées caractérisées par :

a) *leur siège* dans les tubes et en particulier les tubes de la région cortico-médullaire.

b) *leur aspect* correspondant suivant le stade de l'évolution à une précipitation calcaire, puis à une modification et une élimination de cylindres calcaires qu'est devenu l'épithélium pétrifié du tube.

c) *la réaction* discrète du parenchyme voisin.

Mais ces lésions semblent plutôt être le témoin de l'hypervitaminose plutôt que la cause de la mort.

2° *des lésions tardives vasculaires et viscérales :*

a) *les lésions vasculaires* sont caractérisées par *leur siège :* on les trouve dans toutes les artères sauf les artères cérébrales et méningées.

leur aspect : dans la plupart des cas, il s'agit d'une infiltration calcaire en plaques qui pave le 1/3 interne de la média au contact de l'intima.

b) *les lésions viscérales :* si elles semblent quelquefois en continuité avec les lésions des vaisseaux elles paraissent souvent indépendantes. On a observé des calcifications du myocarde, des cellules du revêtement alvéolaire du poumon, et de la muqueuse gastrique.

Ces trois localisations viscérales : cardiaque, pulmonaire, gastrique sont spéciales à l'hypervitaminose D.

En 1930, PUTCHAR publie l'observation suivante :

Un enfant de 5 mois a reçu VI gouttes de Vigantol par jour de la 10e à la 22e semaine. A cette date, il meurt. Une autopsie est faite et montre des calcifications importantes des reins localisées surtout à la corticale et en moins grande quantité dans les tubes dont la lumière est parfois totalement obstruée.

L'auteur précise :

— le siège dans les cellules de l'épithélium tubulaire du précipité calcaire.

— la lésion principale est accompagnée de calcification discrète du stroma et de la basale.

— à la limite de la corticale et de la médullaire il y a prédominance des lésions.

La même année EISLER rapporte qu'une petite fille est morte dans un état cachectique après avoir pris sans contrôle del a vitamine D. Il constate que les reins sont atrophiés et largement infiltrés de calcaire.

Puis c'est THATCHER, en 1936, qui publie le cas d'un enfant de 11 mois et demi, mort en 4 jours dans un tableau de convulsions, et qui avait reçu, à partir de 4 mois 1/2 des rayons U.V et 10 mgr d'ergostérol irradié pendant 5 mois. L'autopsie révéla d'importantes lésions rénales : les reins étaient gros et pâles avec des zones congestives, mais il n'y avait pas de suppuration. Des dépôts calcaires envahissaient la zone médullaire, à la base des pyramides et obstruaient les tubuli. En outre, il y avait des dépôts de Ca dans le cortex entouré de tissu fibreux, de l'œdème des bases pulmonaires et une dégénérescence graisseuse du foie.

Toujorus en 1936, GERBACH rapporte le cas d'une enfant de 9 ans qui reçut de 9 mois à 22 mois de l'ergostérol irradié et qui mourut. Il n'hésita pas à rattacher à ce traitement les lésions découvertes :

— lésions d'athérome étendu sur l'aorte, l'artère pulmonaire, la valvule mitrale.

— lésions viscérales de néphrite hémorragique et œdémateuse.

— dégénérescence du foie

— suffusions hémorragiques du tube digestif.

— œdème cérébral.

En 1939, ROSS et WILLIAMS publient 4 cas d'enfants intoxiqués par la vitamine D ; 2 cas furent mortels. Il s'agissait d'enfants de 4 à 14 mois ayant reçu pendant longtemps des doses de 20.000 à 40.000 U.I de vitamine D^2. L'autopsie fut faite dans un cas et montre de nombreuses métastases calcaires dans le cœur, dans les reins surtout dans la lumière des tubes. Il y avait des présences de Ca dans la bordure des alvéoles pulmonaires,

dans les parois bronchiques, la musculature de l'estomac et dans la partie basale des cellules de la muqueuse stomacale.

H. C. WELLS et S. W. HOLLEY, en 1942, rapportent l'observation d'un homme de 52 ans atteint d'une maladie de Paget et qui mourut 2 mois après avoir reçu 2 millions de vitamine D. L'autopsie montra, là encore des calcifications multiples dans les alvéoles, les cloisons inter-alvéolaires, les veines pulmonaires ainsi que dans les tubes rénaux; les parois artérielles, l'endocarde, l'estomac, la peau.

L'année suivante, J. J. WOLF trouve des concrétions calcaires abondantes, uniquement localisées aux tubes rénaux chez un enfant atteint de spina bifida et de myéloméningocèle et qui avait reçu 3 millions de U.I de vitamine D par jour et qui mourut en 6 semaines.

En 1946, J. M. BAUER et R.M. FREYBERG publient une observation très détaillée d'un cas mortel avec autopsie qui montre la présence d'une substance d'une blancheur de chaux au niveau du myocarde, des reins et des artères. Il s'agit de « dépôts continus ». L'artère revêt une teinte blanche uniforme. L'endocarde présente un aspect blanc au niveau des valves ; les coronaires sont également blanches. Les reins sont pâles, de dimensions et de taille normales, sans grande différence entre le cortex et la médullaire. Les calcifications affectent particulièrement les parois des vaisseaux sanguins ; elles s'étendent aux tubes et aux glomérules. Les artères rénales ont un calibre augmenté, elles montrent un épaississement marqué de leurs parois avec calcifications. D'autres calcifications sont relevées dans la dure-mère, les vaisseaux méningés, les vaisseaux bronchiques et les bronches. Dans quelques alvéoles pulmonaires ont mit en évidence des dépôts d'une substance lipoïde. On

nota une grosse calcification du périchondre, du larynx et de la trachée, et on découvrit un ulcère duodénal dont le fond était constitué par du tissu pancréatique. Enfin quelques vaisseaux pancréatiques étaient presque totalement oblitérés par des dépôts de Ca.

Au début de 1947 le professeur M. LAMY, Mlle JANNET et PALEY rapportent le cas d'un enfant de 19 mois qui avait absorbé 27 ampoules de stérogyl. A cause d'une image pyélographique anormale semblant révéler une anomalie du rein droit et en l'absence de toute notion d'intoxication, ils pratiquèrent une biopsie du rein droit qui révéla une intégrité des glomérules mais des lésions importantes des tubes avec dégénérescence atrophique et présence dans la lumière des tubes de très nombreux dépôts de substance calcaire.

Enfin DEBRÉ rapporte le résultat d'autopsie d'un enfant de 20 mois où les lésions anatomiques constatées consistaient en une obstruction des tubes rénaux par des dépôts calcaires. L'épithélium des tubes est chargé de calcaire, la morphologie cellulaire et le noyau restent reconnaissables mais les cellules sont souvent tuméfiées et leur détail devient flou. La structure cellulaire disparaît ensuite et la cellule pétrifiée se détache de l'armature histocytaire de la paroi du tube laissant parfois à sa place la logette qu'elle a creusée dans la basale œdématiée.

Quelquefois, il y a formation d'un double contour avec un anneau vide entre la basale et les cellules épithéliales chargées de calcaire et desquamées.

Plus tardivement on ne devine plus aucune structure ; le précipité fragmenté anhiste prend un aspect feuilleté spécial.

Quelquefois une ou deux cellules se chargent de calcaire, les autres cellules du revêtement s'altèrent, se gonflent et se détachent de la paroi tubulaire. Tous les

tubes atteints sont en quelque sorte distendus, hypertrophiés, refoulent les tubes voisins qui s'étirent, se déforment en croissant. Un certain nombre de tubes sans précipitation sont élargis avc un épithélium bas, une cavité remplie de cylindres hyalins homogènes sans cellules.

Dans le tissu interstitiel on trouve quelques inclusions calcaires arrondies et discrètes.

Il y a intégrité des glomérules.

L'artère rénale gauche présentait une lésion rappelant celle d'un athérome au début.

Dans les viscères, des précipités calcaires furent trouvés : un au niveau d'un des nodules tuberculeux le long de la bronche lobaire supérieure droite, d'autres dans la rate où ils représentaient la séquelle calcifiée de follicules tuberculeux.

La précipitation Phospho-Calcique dans l'appareil Urinaire

Dans l'intoxication par la vitamine D^2 il semble qu'on puisse distinguer deux degrés : l'un donnant des manifestations cliniques qui font suspendre la thérapeutique, l'autre évoluant à bas bruit, sans manifestations bien apparentes et qui accumule des réserves de vitamine D^2.

Lorsque l'intolérance est précocement décelée, l'arrêt de l'administration de la vitamine entraîne la régression des troubles et tout rentre dans l'ordre dans l'immense majorité des cas. Les épreuves fonctionnelles rénales elles-mêmes redeviennent normales car toutes les lésions étaient fonctionnelles donc réversibles.

Mais lorsque l'intoxication devient de trop longue durée, l'hypercalcémie persiste, il se produit une décalcification osseuse, surtout lorsque l'organisme est carencé en calcium (déperdition longtemps prolongée de phosphates tricalciques). L'insuffisance rénale va s'aggravant, d'autres complications, nerveuses et artérielles, apparaissent et certaines lésions deviennent irréversibles.

On n'ignore pas le stockage par le foie de la vitamine D^2 ; cette dernière serait peu à peu libérée. Comment sont détruites ou libérées dans l'organisme les doses

massives ainsi accumulées ? Quels sont les facteurs influençants et quel est le rythme et la durée de cette destruction ou de cette libération ? On ne peut nier l'existence de phases d'aggravation spontanée, quelquefois dans un avenir relativement lointain (plusieurs mois) après l'arrêt de l'intoxication, l'existence de reprise des symptômes et la remontée de l'hypercalcémie. Ce point reste encore très obscur, mais il serait capital pour le pronostic.

D'après les comptes rendus d'autopsie ou de biopsie les lésions anatomiques systématisées peuvent être classées en deux groupes :

— lésions précoces rénales

lésions tardives vasculaires et viscérales. CROZAT, JUSTIN-BESANÇON, PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, affirment tous la primauté de l'atteinte rénale au cours de l'hypervitaminose D^2, atteinte qui non seulement est la première à apparaître, mais aussi la dernière à disparaître.

GOUMELLE et DACHET à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris conseillent en raison de la prépondérance des accidents rénaux, de s'abstenir de thérapeutique vitaminique D^2 chez les sujets présentant une tare rénale (albuminurie ou anomalie du dépôt urinaire). Ils signalent également la grande différence de tolérance vis-à-vis de la vitamine D selon qu'on s'adresse à des sujets en bonne santé ou déprimés.

Si la prise de vitamine D a été de longue durée, à doses excessives et continues comme dans l'exemple célèbre de la malade que rapportent BAUER et FREYBERG et comme dans quelques autres cas mortels, l'intoxication atteint un stade ultime, terminal, où se trouvent des calcifications généralisées : artérielles, cardiaques, coronariennes, vasculaires, viscérales. Les reins présentent de calcifications très étendues des tubes et des glomérules, les artères rénales sont épaissies et calcifiées.

Dans les exemples mortel de THATCHER, de ROSS et WILLIAMS, de WELLS et HOLLEY, de WOLF, de DEBRÉ la calcification rénale est toujours présente en particulier dans les tubes rénaux.

PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, MILLIEZ, RYCKEWAERT, n'hésitent pas, eux aussi à affirmer qu'au cours de l'hypervitaminose humaine c'est le rein qui souffre le premier et que ce sont les symptômes d'atteinte rénale qui persistent le plus longtemps après l'arrêt de la vitaminothérapie.

Certes, la tolérance de l'organisme à la surcharge vitaminique est très remarquable ; la fréquence avec laquelle des doses énormes sont en apparence bien tolérées est certaine. Mais il ne faut pas perdre de vue l'action pharmacodynamique puissante de cette préparation et toutes ses conséquences possibles. De très nombreux facteurs peuvent intervenir dans l'extrême variabilité de la tolérance :

— l'âge du sujet (les jeunes ayant une sensibilité plus grande)

— la voie d'introduction (voie digestive)

— le régime (l'hypercalcémie est obtenue encore plus facilement si le régime est riche en phosphates de chaux)

— le véhicule, l'exposition au soleil, la pureté de la préparation, l'état pathologique existant l'état du système endocrinien, la source de la vitamine, l'aptitude à la mise en réserve.

Au cours du syndrome clinique on relève que la soif est un phénomène presque constant. Cette soif intense s'accompagne de polydipsie qui attire l'attention sur l'appareil urinaire et on constate en effet une polyurie abondante. Ces signes engagent à pratiquer l'examen des urines et du fonctionnement rénal.

Les urines, très claires en général et très abondantes ne présentent aucune modification macroscopique. Dans la moitié des cas, il existe une albuminurie modérée. Par contre dans la majorité des cas, on note la présence de sels amorphes de phosphates tricalciques. De même, d'ailleurs il se trouve souvent une cylindrurie granuleuse ou hyaline. L'hypercalciurie est constante. La présence de leucocytes dans le culot de centrifugation est assez souvent notée. De façon moins régulière il y a des hématies en faible quantité.

Les perturbations des épreuves rénales sont beaucoup plus constantes. L'épreuve de l'eau (avec la technique d'ALBARRAN-VOLHARD) est perturbée : l'absorption le matin à jeun de 20 cc d'eau par kg n'est suivie que d'une élimination insuffisante comme quantité et comme variation de densité. L'élimination de phénol-sulfonephtaléine est également perturbée, elle est diminuée. Les épreuves de concentration sont également modifiées.

L'arrêt du traitement vitaminique fait rétrocéder puis disparaître ce syndrome urinaire ainsi que les autres signes dans les cas où l'intolérance s'étant bien manifestée, l'intoxication a été précocement décelée. Cette intoxication paraissant franche dès son début, et représentant le stade en quelque sorte initial de l'hypervitaminose.

Ce stade initial de l'intoxication peut être illustré par quelques observations typiques où, en particulier, le syndrome urinaire est bien mis en évidence.

OBSERVATION I (Pr. Debré) : Jacqueline R..., 8 ans. Examinée pour anorexie totale.

Histoire : Cuti-réaction positive le 1er septembre, alors qu'elle était négative jusque-là, faite tous les 6 mois. Sur un cliché, empâtement du hile droit.

Du 4 novembre au 18 novembre : 6 ampoules de 15 mgr. Anorexie apparue au début de novembre, totale à partir du 10 novembre.

Examinée le 18 novembre. Outre l'anorexie absolue, une soif anormale, l'enfant boit en dehors des repas, se lève la nuit pour uriner (diurèse : 1.500 cc pour un poids de 22 kg.) Tension artérielle 13/3. Urée sanguine : 0,65. Calcémie 115 mgr.

Evolution : Tension artérielle revient à la normale, 12/8, 11/8, 11/7 (21 janvier). Urée sanguine : 0,54 puis 0,46 (23 décembre). A cette date, Constante d'Ambard : 0,135, puis 0,35 en janvier. Diurèse redescend progressivement à 600 gr. en janvier. A cette date, épreuve de l'eau normale (de 1.002 à 1.029 comme densité).

OBSERVATION II (Pr. Debré) : André S..., 11 ans.

Envoyé avec la suspicion de méningite tuberculeuse

Histoire : Le 18 mars 1946, cuti-réaction positive, alors qu'elle était encore négative en janvier. En mai, pleurésie d'évolution simple. Température revient à la normale au début de juin, mais le 7 juin, brusquement, vomissements incessants (plus de 20 par jour) et refus absolu de s'alimenter. Il a pris 5 ampoules de 15 mgr.

Le 15 juin, a son entrée, anorexie totale, vomissements incessants, soif intense, constipation. Enfant pâle, deshydraté. Tension artérielle : 11/8 le 19 juin et 13/7 le 24 juin.

Urée : 0,55, le 17 juin, 0,58 le 19 juin, 0,55 le 28 juin.

Epreuve de l'eau très perturbée (concentration ne descend pas au-dessous de 1.012).

Calcémie : 0,115 le 19 juin, 0,138 le 3 juillet.

OBSERVATION III (Pr. Debré) : Yanick S..., 2 ans.

Histoire : A pris 10 ampoules de 15 mgr.

Examen : Anorexie totale, constipation, polydipsie et polyurie à 3 litres, pâle, maigre, apathique. Calcémie : 80 mgr ; calciurie : 83 ; phosphorémie : 31 mgr ; phosphaturie 76 ; urée : 0,45 ; culot urinaire : quelques cylindres granuleux.

Evolution : Rapidement favorable.

OBSERVATION IV (Pr. Debré) : Philippe C...

Envoyé avec le soupçon d'une tuberculose miliaire.

Histoire : Episodes fébriles entre 38° et 40°, sans localisation, avec cuti-réaction phlycténulaire reconnue le 27 janvier 1947, puis pleurésie en mars et cliché qui inquiète son médecin en avril. Fait 2 séjours à l'hôpital car il a été emmené par sa mère le 8 mai et est revenu le 11 juillet. Il a reçu 4 ampoules à 15 mgr de vitamine D^2 au moment de la primo-infection et 4 ampoules au moment de la pleurésie.

Examen :

Examen radiologique : tuberculose miliaire indiscutable qui sera traitée par la streptomycine.

L'enfant est très pâle, très maigre (il pèse 16 kg. à 8 ans). L'anorexie est totale, la soif intense, il urine 2 litres. Il a un aspect rugueux de la peau, semble vraiment déshydraté,

il est grognon et triste. La tension artérielle est à 13/9 le 12 juillet. Culot urinaire : rares hématies, rares leucocytes ; quelques cylindres granuleux. Cornée et limbes absolument transparents au bio-microscope. Azotémie : 0,45 le 3 mai, puis 0,39 le 12 juillet.

Evolution : Favorable.

OBSERVATION V (Pr. Lamy) : Mck..., 16 mois.

Envoyé pour anorexie, vomissements, amaigrissement.

Histoire : Il a reçu 15 ampoules de 15 mgr. Une chaque mois, de 6 à 15 mois, puis 5 ampoules à cause de l'apparition de l'anorexie, au rythme de une tous les 2 jours.

Examen : L'enfant est extrêmement pâle. La formule sanguine donne 4.200.000 globules rouges avec 85 % d'hémoglobine, 9.600 globules blancs avec 76 % de polynucléaires. Il est très maigre (9 kg. à 16 mois). Il ne veut rien prendre et vomit à chaque repas depuis le 10 février. Il a très soif et boit un litre d'eau en plus de sa ration journalière. Tension artérielle : 11/5-6. Dans les urines : des traces d'albumine, quelques cylindres granuleux et des cristaux de phosphate tricalcique. Urée sanguine : 0,50 gr.; ; Calcémie : 153 mgr. ; Phosphorémie : 62 mgr.

Evolution : Favorable. La calcémie baisse à 119, l'azotémie à 0,27 en même temps que s'espacent les vomissements. Il sort un mois plus tard ayant repris 1 kg.

OBSERVATION VI(Pr. Lamy) : Evelyne M..., 18 mois.

Envoyée pour anorexie, vomissements, amaigrissement de 2 kg. en un mois, avec le soupçon d'anorexie mentale.

Histoire : Elle a reçu 27 doses de 15 mgr, depuis le mois d'août dernier, jusqu'en décembre 1945. Des vomissements incessants sont apparus le 5 décembre.

Examen (le 6 décembre) : C'est une enfant très pâle. La formule sanguine donne : 2.250.000 globules rouges avec 50 % d'hémoglobine, 9.000 globules blancs avec 54 % de polynucléaires. Elle est extrêmement maigre et deshydratée (8 kg. à 18 mois). Elle vomit plusieurs fois par jour et elle a très soif. Tension artérielle : 12/7. Urée sanguine : 1,55 gr. Pyélographie montre à droite un calice supérieur écrasé, un calice inférieur rigide. Les dosages d'urée successifs donnent : 0,95 le 19 décembre, 1,20 gr. le 26 décembre, 0,78 gr. le 2 janvier 1946 et 0,75 le 5 février 1946. L'enfant, après une amélioration initiale, est de nouveau anorexique. La possibilité d'une malformation du rein droit est envisagé et on opère l'enfant le 5 mars 1946. On trouve un pédicule vasculaire minuscule, des artères très réduites. On fait une décapsulation, une néphrotomie et une biopsie. L'examen histologique montre des glomérules congestifs en certaines régions, d'importantes lésions dégénératives des tubes et dans la lumière des tubes urinifè-

res des concrétions calcaires. Il existe une atrophie de l'épithélium, une sclérose intersticielle, dans les travées des amas calcaires. L'aspect histologique des artères est normal. On pratique alors un dosage de la calcémie qui donne 115 mgr. La phosphorémie est de 30 mgr. L'azotémie baisse progressivement à 70 le 8 avril, 60 le 8 octobre.

Evolution : Evolution ultérieure favorable.

OBSERVATION VII (Pr. Lamy) : Jean C..., 3 ans.

Envoyé pour anorexie.

Histoire : Il a absorbé 2 ampoules en 1945, 6 ampoules en 1946.

Examen : le 21 mars 1947 : bon état général, pèse 13 kg. Anorexie nette.

Examen d'urines : quelques hématies, quelques leucocytes, quelques cylindres granuleux. Azotémie 0,50 ; Calcémie 138 mgr.

Evolution : Favorable.

OBSERVATION VIII (A. Guichard, R. Creyssel, P. Cortet).

Homme de 53 ans qui, pour des troubles intestinaux chroniques ayant entraîné un état subocclusif, absorbe 11 ampoules de 15 mgr en 22 jours. Il présente alors un tableau de néphrite hypertensive et azotémique. Le taux de l'urée sanguine atteint 93 cgr. A l'arrêt de la médication, l'état du malade s'améliore, l'albuminurie disparaît et l'azotémie retombe à 62 cgr.

OBSERVATION IX (Pr. Luton) : V..., 22 ans.

Soigné en juin-juillet 1946 pour primo-infection avec réaction parenchymateuse droite qui semble devoir évoluer normalement. Puis, repos à la campagne ; en septembre 1946 décide, de son propre chef, de doubler la dose de stérogyl 15 qui lui avait été conseillée en juillet et prend 2 ampoules par semaine pendant 2 semaines. Dès la fin de la deuxième semaine le malade est pris brusquement d'anorexie, d'inappétence, d'asthénie, de vomissements tenaces aboutissant bientôt à une intolérance gastrique complète. Constipation opiniâtre. Les examens pratiqués font d'abord craindre une réaction péritonéale périgastrique tubrculeuse. On note une légère tachycardie. Tension artérielle : 16,5/13. Agitation. Céphalées fugaces. Insomnie rebelle. Sécheresse de la peau. Faciès pâle. Polyurie claire à 2 litres, avec pollakiurie avec légère inversion du rythme nycthéméral. Urée sanguine : 0,85. Examen des urines : albumine néant, sucre néant, urée 3,80 pour 1.000, chlorures 0,70 pour 1.000, pH = 6,6, densité = 1.005, quelques amas leucocytaires, pas de germes pathologiques.

Epreuve de densimétrie fractionnée : densité varie entre 1.005, 1.006, 1.007. En réalité, il s'agit d'un syndrome d'intolérance à la vitamine D avec élévation de la tension maxima et minima et un taux d'urée qui se maintient pendant 2 mois

Auteurs	Sujets	Age	Diurèse	Albumine	Cylindres
A. F. Hess J. M. Lewis	enfant			+	+
Bamberger	10 enfants			+	+
Spranger	sur 11			+	+
Edelstein	nourrisson			+	+
Klausner Cronheim	3 nourrissons			+	+
Thatcher	enfant	18 mois			+ hyalin
P. A. Timothy	jeune homme	22 ans			+
J. E. Howard	jeune homme	22 ans			
T.S. Danowski	femme	47 ans		+	+
A.W. Winckler	femme	56 ans			
L.P. Peters					
S. S. Friedmann	homme	49 ans		+	
D. Roads	homme	39 ans	polyurie		
L. Yerger	enfant	9 ans	augmentée	+	
Bauer-Freyberg	femme	29 ans	augmentée	+	+
Houet	enfant	8 mois		+	+
Pasteur - Vallery - Radot	homme	23 ans	polyurie pollakiurie	O	+ granuleux
P. Milliez	homme	46 ans		O	
Ryckewaert	homme	28 ans	polyurie	O	hyalins granuleux
Franchet	4 observ.				
Y. Reichmann				+	
Mouriquand Darvergne					
Mme Nerrandet Michel	enfant	9 ans		+ 40 cgr.	
A. Gilchard X. Clovssel P. Cortet	homme	53 ans		+	
A. Fontan P. Verger	nourrisson	10 mois			+
Thèse S. Leduc	homme	24 ans			+ épichéliau
Reynier	jeune fille	15 ans			
Th. R. Combe	homme	21 ans	polyurie		
	homme	17 ans	polyurie		
Th. N. James	homme	25 ans		+	+
	homme	18 ans	polyurie		
Debré	fillette	8 ans	1.500 puis 600		
	garçonnet	6 ans		+ granuleux	

eucocytes	*Hématies*	*Hyper-calciurie Phosphates tricalciques*	*P. S. P.*	*Epreuve de l'eau*	*Epreuve de concentration*
+					
	+				
	+				
	+	+			densimétrie abaissée
			diminuée		
			perturbée		perturbée
			Fonctions rénales diminuées 2 mois après : fonctions rénales encore anormales		
	+				
	+				
+	+				
		+			
			diminuée		
			diminuée		
					1.002 à 1.029
				très perturbée élimination de la moitié de l'eau ingérée en 4 h.	pas inf^re à 1.005

Auteurs	*Sujets*	*Age*	*Diurèse*	*Albumine*	*Cylindres*
	garçonnet	11 ans			
	garçonnet	15 ans			+ granuleux
	garçonnet	7 ans		+ intermittente	
	fillette	4 ans			
	fillette	7 ans			
	fillette	2 ans	poylurie à 3l.		+ granuleux
	fillette	16 mois		+ 1 gr. 50	
	garçonnet	12 ans	polyurie	+	
Lamy	garçonnet	16 mois		+	+ granuleux
	garçonnet	4 ans			+ granuleux
	garçonnet	3 ans			+ granuleux
Debré	fillette	5 ans			+ granuleux
	garçonnet		2 l.		+ granuleux
	fillette	2 ans	sup^re 1 l.	O	
	garçonnet	2 ans	2 l.		O
	garçonnet	8 ans			
	garçonnet	13 ans	sup^re 2 l.		
	fillette	1 an			+ granuleux
	garçon	13 ans			
Luton Lefèbvre	homme	22 ans	pollakiurie 2 l. pollakiurie avec inversion légère du rythme uge-thameral	O	

eucocytes	*Hématies*	*Hypercalciurie Phosphates tricalciques*	*Epreuve de l'eau*	*Epreuve de concentration*	*Cte d'Ambard*
			très perturbée pas au-dessous de 1.012		0,135 puis 0,35
		nomb. cristaux de phosphates tricalciques	perturbée	1.006 à 1.015	
		nomb. cristaux de phosphates tricalciques	normale à la sortie		
			perturbée élimination en 4 h. des 2/3 de l'eau ingérée	1.008 à 1.025	
		83 : calciurie 76 : phosphaturée			
		cristaux de phosphates tricalciques			
+					
ytol. avec mbr. cél. pithéliales				1.002 à 1.035	
+	+				
	+				
	+		perturbée 184 cc. sur 350 éliminés en 4 h.	1.010 à 1.020	
			perturbée 325 cc. sur 450 éliminés en 4 h.	1.005 à 1.014	
ues amas eucocytaires				1.005 à 1.007	

à 365. Un pronostic sévère est porté mais, peu à peu, les vomissements se calment, la tension artérielle baisse et l'urée sanguine revient à un chiffre normal.

Le stade terminal, ultime, est heureusement peu souvent atteint, par suite du maniement plus attentif et moins inconsidéré de la vitamine D. Il est possible de voir encore les patients dans bien des cas les premiers des intolérances se manifester rapidement, de façon clinique par la série des symptômes classiques. Ceci amènera l'arrêt de l'administration et par suite la disparition sans séquelles des troubles, les lésions n'étant encore que fonctionnelles, donc réversibles. Il y a, malgré tout, des cas où l'intoxication est beaucoup plus sournoise : et aucun signe ne vient donner l'éveil au cours du traitement. La vitaminothérapie est donc poursuivie chez cette catégorie de malades primo-infectés, tuberculeux pulmonaires, pleurétiques ou atteints de diverses affections osseuses, sujets souvent contraints au repos prolongé, voire à l'immobilisation, et soumis à la suralimentation, en un mot à l'état général instable. Ces malades supporteront alors longtemps, sans gêne apparente, les troubles humoraux jusqu'au jour où un accident brusque révèle toute une symptomatologie humorale qu'il n'est pas toujours facile de rattacher à l'accumulation silencieuse de la vitamine D, dont les décharges sporadiques parfois éloignées et les modes d'action sont encore très obscurs. Quelquefois, l'éveil n'est donné que par la constatation de dépôts calcaires abondants sur les parois du vase. On assiste alors à la reprise d'accidents avec phases d'aggravation spontanée et l'on peut même obtenir des précipitations phospho-calciques qui aboutissent à la lithiase.

Nous avons rencontré cinq cas de lithiase phosphocalcique importantes dont un mortel, chez d'anciens bacillaires ayant pris longtemps des doses importantes de vi-

tamine D^2. Dans ces observations, le rôle joué par l'hypervitaminose D, tant dans l'exagération de l'élimination urinaire des sels de chaux que dans la formation de calculs semble bien établi.

Cette forme de lithiase urinaire semble devenir en effet assez fréquente et il n faut pas qu'elle puisse apparaître comme la complication banale et pourtant redoutable d'une tuberculose soignée par de trop fortes doses de vitamine D.

Si l'action pharmacodynamique hypercalcémiante de la vitamine D semble parfaitement tolérée dans certains traitements, elle semble beaucoup moins inoffensive dans d'autres manifestations et peut conduire, peut être par suite de susceptibilités personnelles particulières à des accidents graves au niveau de l'appareil rénal.

Dans ces cas il nous a semblé que nous devions plutôt penser au rôle joué par l'alcalino-thérapie, en l'espèce le traitement à la vitamine D associé au traitement calcique longtemps suivi, pour évoquer la genèse de cette affection. Signalons à ce sujet l'observation de PLICHET parue dans la Presse Médicale du 14 septembre 1940 et qui montre le rôle de l'alcalino-thérapie dans la formation des calculs urinaires phospho-calciques, tout particulièrement chez des malades longtemps alités. Ceci confirme les travaux de l'Université de Chicago où sur 502 cas de lithiase urinaire, 56 semblent dus à l'alcalino-thérapie soit une proportion de 11 %. Signalons encore l'hypothèse de MOURIQUAND où l'hypervitaminose D est susceptible d'engendrer la lithiase calcique.

Les principales caractéristiques de cette lithiase phospho-calcique sont une leucocytose exagérée, l'extrême rapidité de développement (en quelques mois) avec souvent la bilatéralisation, la présence dans l'urine de dépôts phospho-calciques abondants avec hypercalcémie inconstante et surtout une récidive extrêmement rapide

de pronostic très sombre. (Cette récidive étant peut-être due après ablation chirurgicale des calculs à la stase, à l'infection, au pH urinaire trop alcalin mais aussi à la reprise de l'intoxication, à des libérations intermittentes de vitamine non encore détruite). La déchéance du parenchyme rénal du fait de la présence des concrétions dans l'appareil pyélo-caliciel entraîne alors des accidents de migration, des accidents infectieux. Il en résulte à la longue l'apparition d'une néphrite ascendante, vraisemblablement banale, avec toutes les conséquences qui en découlent.

Une biopsie rénale chez ces malades montre une glomérulo-néphrite avec sclérose glomérulaire totale, infiltration scléreuse des vaisseaux allant jusqu'à l'oblitération. Ces lésions sont certainement mixtes : les lésions dues à l'intoxication par la vitamine D s'associant aux lésions dues au retentissement sur le tissu noble de cette lithiase phospho-calcique. Mais, faute de mieux, il faut incriminer un facteur personnel non encore déterminé de sensibilité vis-à-vis de la vitamine.

On voit qu'il faut donc surveiller de très près l'état rénal des sujets soumis à une vitamino-thérapie D^2 par le contrôle des épreuves simples du fonctionnement rénal. Il ne faut pas hésiter à y recourir fréquemment au cours du traitement. Il faudra même s'abstenir de toute thérapeutique active D-vitaminique chez les sujets dont les reins sont déjà adultérés.

L'association de la vitamine A à la vitamine D dans laquelle l'antagonisme entre les deux vitamines ne s'exerce qu'en ce qui concerne les effets toxiques, alors que les effets vitaminiques complémentaires ne sont pas perturbés est maintenant de mise quand un traitement par la vitamine D à hautes doses ou à doses prolongées est indiqué.

S. DREYFUS-NEUMANN en associant 40.000 U.I de vitamine A à 200.000 U.I de vitamine D (5 mgr) en solution huileuse obtient une action thérapeutique similaire à celle de doses très supérieures de vitamine D^2 sans les inconvénients provoqués par ces dernières, même en renouvelant le traitement. Cette action antagoniste de la vitamine A semble avoir les plus heureux effets pour la prévention de tels accidents et pour empêcher leur récidive

Observations

OBSERVATION I. — X..., 45 ans. Tuberculeux pulmonaire avéré, excavé soigné depuis de nombreuses années par le repos, les médications toniques, la calcithérapie et la vitamine D à doses prolongées.

En février 1946, colique néphrétique droite qui amène l'expulsion spontanée d'un calcul de phosphate de chaux.

Puis thoracoplastie en juillet 1947 et amélioration très nette de l'état général. De nouveau calcithérapie et vitamine D^2 longtemps poursuivie.

En automne 1948, manifestations douloureuses rénales droites avec phénomènes de cystite. Et en novembre 1948 une radiographie décèle un volumineux calcul coralliforme du bassinet et des calices droits avec fonctionnement déficient du rein atteint. L'urine contient de nombreux leucocytes accompagnés d'un dépôt abondant de phosphate de chaux.

OBSERVATION II. — D..., 35 ans. Pas d'antécédents pulmonaires bacillaires.

Début remontant à 1936, nécessitant une hospitalisation de 3 mois à la suite d'une pyurie accompagnée d'hématurie.

Fait ensuite une cure prolongée à la campagne avec traitement calcique associé à la vitamine D à hautes doses. Aucun résultat. Essai de traitement à l'antigène méthylique amenant une amélioration avec rétrocession des hématuries.

Août 1944, nouvelle hospitalisation. Intervention pour épididymite tuberculeuse droite. Les examens pratiqués à ce moment révèlent la présence de pus et des traces de sang dans les urines.

Septembre 1945, urographie qui montre l'exclusion totale du rein droit. Le 12 octobre 1945, intervention : néphrectomie. La pièce anatomique confirme le diagnostic de tuberculose rénale se présentant sous forme de rein mastic avec uretère monoliforme.

Au cours des suites, le malade semble se rétablir complètement et suit un traitement calcique prolongé associé au stérogyl 15. Les urines redeviennent claires et toute trace de sang et de pus disparaît.

En septembre 1947, le malade revient avec un syndrome de dysurie, pollakiurie s'accompagnant de douleurs à la miction. Une cystoscopie montre une paroi vésicale sensiblement normale, même au niveau du méat urétéral droit. Le passage du cystoscope au niveau du segment prostatique de l'urètre étant très douloureux, on pratique un toucher rectal qui décèle des lobes prostatiques augmentés de volume, de consistance dure et granuleuse, donnant sous le doigt l'impression d'un sac rempli de plombs de chasse. Urographie I. V du contrôle d'élimination du rein restant : Rein sain. Par contre sur une des radios on constate la présence d'une image opaque anormale au niveau de la symphyse pubienne. Image d'aspect granuleux.

Intervention par voie transvésicale et énucléation par la technique de FREYER d'une cinquantaine de petits calculs de volume et de forme variable mais de consistance très dure. L'examen chimique précise qu'il s'agit de calculs de phosphates et de carbonates de chaux. Aucun examen de laboratoire concernant la quantité de calcium véhiculé dans le sang et l'urine.

OBSERVATION III. — G..., 26 ans.

En septembre 1947 néphrectomie gauche pour rein tuberculeux. Suites opératoires mouvementées avec ensuite tuberculisation de la plaie qui demande un an pour cicatriser.

Après l'intervention traitement calcithérapique D-vitaminique intense et prolongé, rayons U.V, repos complet.

Le malade est vu pour la première fois en juillet 1948 se plaignant de fréquentes mictions (toutes les demi heures environ) douloureuses, d'urines troubles, d'hématuries. Une urographie de contrôle montre un rein excellent, une uretère normal, une vessie globuleuse.

En janvier 1949, devant la constatation de la présence de pus et de sang par l'orifice urétéral du moignon restant, l'ablation de celui-ci est décidée, et pratiquée le 15 janvier 1949, sous streptomycine. Suites opératoires normales.

Début mai 1949, le malade revient avec coliques néphrétiques à répétition. Il signale que depuis sa précédente intervention il a noté des dépôts calcaires abondants sur les parois du verre. Elimination de calculs par petits paquets. Mais il reste un gros calcul de l'uretère enclavé dans sa partie moyenne. L'oligurie est des plus prononcée, la température monte, l'azotémie est à 1,65 gr.

Le 9 mai, à l'intervention, on trouve un calcul composé de boue phospho-calcique enclavé dans un uretère extrêmement dur avec parois épaissies et périurétérite intense. Suites opératoires normales avec streptomycine (1,5 gr. par jour pendant 10 jours. L'azotémie tombe à 0,35.

Le malade repart avec le traitement suivant: acide phosphorique per os: XX goutes à chaque repas A. 313: une ampoule tous les 2 jours, 10 jours par mois soit 5 ampoules par mois.

Le malade est revu le 21 uillet. Il a fait 20 ampoules de vitamine A, a repris 4 kg., son état général est bon, il « se sent fort ». Une analyse de sang et d'urines donne les résultats suivants :

— Urée sanguine : 0,41

— Calcémie : 0,90

— présence de pus à pneumocoques dans les urines, sédiment minéral nul, pH = 5,4

— Calcémie non dosée.

Le malade a noté que l'urine émise pendant la nuit ne présente plus de dépôts calcaires sur les parois du verre.

Revu à nouveau le 2 novembre 1949 avec bon état général. Les urines sont claires avec un pH = 6,4, présence de polynucléaires assez nombreux, nombreuses hématies, pas de sédiment minéral, nombreux B.K. L'azotémie et de 0,38; la calcémie de 0,88.

OBSERVATION IV. — Mlle St J..., 25 ans.

Aucun antécédent appréciable. Malade vue en août 1945 pour ptose rénale vérifiée à l'urographie.

Le 27 septembre 1945, opérée d'une appendicite reconnue bacillaire à l'histo-pathologie avec présence d'ascite dans l'abdomen.

Pendant la convalescence héliothérapie, calcithérapie intraveineuse et vitaminothérapie D^2 prolongée.

Le 10 janvier 1947, la malde se trouve avec un état général relativement bon mais on note une variabilité considérable de la diurèse: de 200 ou 300 cc. par jour à plusieurs litres, sans apport spécial de liquide. Rein droit ptosé douloureux.

La malade est revue en avril. Elle souffre toujours des reins. La pyélographie montre le rein droit effondré au niveau de la crête iliaque et une légère hydronéphrose. Dans les urines: phosphaturie. L'intervention est décidée et en avril 1947 il est pratiqué une néphropexie droite pour ptose après urographies répétées, divisions des urines qui toutes affirment l'absence de tuberculose. Suites normales.

En mai 1947, pleurésie séro-fibrineuse droite avec à nouveau calcium et vitaminothérapie D^2 intensive. On note une leucocytose urinaire que rien n'explique à ce moment-là. Les règles sont allongées. De temps en temps crise diarrhéique avec cadre colique empâré et douloureux.

Dans l'été 1948, pleurésie séro-fibrineuse gauche. En août, quelques jours avant de partir pour une cure héliomarine à Arcachon pour consolider sa convalescence, la malade est prise de colique néphrétique gauche. La radiographie décèle un petit calcul de l'uretère gauche qui est expulsé par les moyens médicaux, calcul composé de phosphate de chaux.

La calcithérapie et la vitaminothérapie D^2 sont, à ce moment, toujours poursuivies. En février 1949, devant la persistance des douleurs rénales, l'apparition d'urines troubles avec présence de phosphates ammoniaco-magnésiens ; on fait une radiographie qui décèle dans les deux reins la présence de plusieurs calculs pyélo-caliciels ayant déjà un aspect coralliforme. Il importe de préciser la rapidité de cette lithiase phospho-calcique puisqu'en août 1948 le petit calcul urétéral est unique puis expulsé et que cette lithiase a débuté à gauche, côté indemne de tout traumatisme opératoire et de tout processus pathologique décelable. En février 1949, aspect coralliforme d'une lithiase bilatérale.

Le 31 mars 1949, la malade revient anurique depuis plusieurs jours avec une azotémie à 1,85 gr. Cette anurie cède au traitement médical (infiltrations lombaires, ventouses scarifiées, sulfate de soude I.V., sérum bicarbonaté). Le 4 avril l'azotémie est de 1,35 gr., le 8 avril elle est de 0,53 gr., la calcémie est à 0. 138, la calciurie à 0.190 ; urée urinaire à 15 gr. ; les chlorures à 1.99.

La température s'élevant, et la douleur intense au niveau de l'angle costo-lombaire droit faisant redouter une suppuration, une intervention sur le côté droit est décidée.

Protocole opératoire : Excision de la cicatrice de néphropexie ; sous la couche de la loge rénale s'ouvre un pus mélangé à de l'urine qui conduit droit sur un calcul. Ablation de ce dernier ainsi que de trois autres décelés à la radiographie. Fermeture sur un tube de néphrostomie et drainage extra-rénal. Fermeture de la néphrostomie une quinzaine de jours plus tard. Suites simples.

Biopsie : A la surface de la zone corticale, présence de cavités sans limites précises contenant des bandes de fibrine infiltrées de quelques leucocytes ; infiltration scléreuse de quelques vaisseaux sanguins allant jusqu'à l'oblitération. Sclérose glomérulaire totale en certains endroits donnant l'aspect de pain à cacheter. Infiltration histiocytaire des crêtes autour

de certains glomérules. En résumé, signes de sclérose cicatricielle diffuse. Aucun signe d'inflammation tuberculeuse. (Pr. Limousin).

Le 21 juillet 1949, la malade revient porteuse à nouveau de deux calculs à droite et d'une symptomatologie d'infection pyélique et périrénale. Le trajet est réouvert, il en sort une quantité abondante de pus et d'urine fétide. Ablation des deux calculs. On laisse en place une néphrostomie de longue haleine. La malade repart avec le traitement suivant : acide phosphorique per os : XX gouttes à chaque repas, lavages acidifiants par la sonde de néphrostomie, 2 séries de A. 313 de 6 ampoules, chlorammonic per os.

La malade a repris 3 kg. Une analyse d'urines pratiquée le 10 novembre 1949 donne les résultats suivants :

— pH = 7,6
— leucocytes abondants plus ou moins altérés
— calcium urinaire = 0,103 pour 1.000
— bacilles type coli très nombreux
— cellules épithéliales pavimenteuses assez nombreuses
— albumine = 0,36
— pas de B.K.

Azotémie = 0,28
Calcémie = 0,084
Calcium salin = 0,029
Calcium lié aux protéines = 0,055

Radio sans préparation : absence de récidive à droite ; a gauche : calculs plus volumineux semblant beaucoup plus clairs aux rayons. Réglée irrégulièrement.

Revient le 10 février 1950. Un cliché sans préparation montre l'absence de récidive à droite où la sonde de néphrostomie fonctionne toujours.

A gauche, lithiase moulant la totalité du bassinet et des calices bien que gardant une certaine translucidité.

Analyse d'urines (17-2-50) :
— calciurie = 0,067

Analyse de sang :
— calcémie = 0,097
— urée sanguine = 0,54

Urographie :
— à droite du côté de la néphrostomie cavité de volume normal avec néphrostomie qui fonctionne bien
— à gauche les cavités sont moulées sur le calcul coralliforme. Excellent fonctionnement.

OBSERVATION V. — C..., 28 ans.

En 1942, pleurite gauche sans aucun autre antécédent. Traité par stérogyl 15 et calcium longtemps poursuivis et intensifs, et repos.

Depuis 1943 crises douloureuses dans le rein droit survenant subitement, durant peu au début et beaucoup plus longtemps au début de 1944. Vient consulter pour urines troubles et hématuries.

Analyse d'urines : nombreuses hématies, pus, phosphates bi et tricalciques abondants.

A maigri de 1 kg. en avril 1944 et de 2 kg. en mars.

A l'examen : rein droit gros et douloureux ; rein gauche non palpable.

Radiographie pulmonaire : Rien à signaler.

Une radiographie sans préparation décèle un gros calcul dans chaque rein, accompagné de nombreux petits.

Au cours de la division des urines on note une vessie extrêmement rouge et vascularisée. Le rein droit ne donne rien au cours de l'examen, le rein gauche des urines troubles.

La pyélographie montre à gauche une hydronéphrose au-dessus du calcul, à droite le liquide opacifiant passe très difficilement et on injecte une grosse hydronéphrose.

A ce moment-là l'azotémie est de 0,43.

Rentre à cette époque à l'hôpital.

Le 4 mai et le 27 juillet : néphrotomie large, ablation de cinq calculs.

En octobre 1944, le malade va bien ; il a regrossi de 5 kg. Mais les urines sont toujours troubles avec dépôts de phosphates ammoniaco-magnésiens, rares leucocytes, quelques hématies, entérocoques.

Le 21 avril 1945, constatation d'un nouvel amaigrissement, les urines sont très troubles, il y a de petites hématuries, mais les douleurs ont disparu. Une radio sans préparation est pratiquée : elle montre des calculs dans les deux aires rénales. Un traitement par lavages des bassinets à l'oxycyanure amène une bonne amélioration et le 29 juin le malade dit se sentir mieux... Il a d'ailleurs repris son travail.

En août 1945, abcès du rein gauche nécessitant la néphrostomie ittérative et fistule urinaire. L'urée sanguine le 5-9-45 est de 0,58 p. 1.000 ; le 25-1-46 elle est de 0,79 p. 1.000 ; 0,91 le 1-2-46 ; 0,47 le 2-3-46.

En avril 1946 nouvelle intervention pour retirer deux calculs de la grosseur d'une amande dans le rein gauche. On laisse une sonde de Pezzer dans le rein gauche. Le 27-6-46 l'urée sanguine est à 0,78. Les plaies d'opérations se sont fistulisées.

Le 8-10-46, l'urée monte à 1,18. L'état général du malade est très déficient.

Le 14 janvier 1947, excision d'une fistule rénale, ablation de quatre calculs. Fermeture sur gros drain. Urée sanguine 0,77 (le 2-7-47) et 0,94 (le 16-10-47).

Le 3 février 1948, nouveau dosage d'urée révélant une azotémie à 2,16 gr. Une cystoscopie est pratiquée : les deux orifices urétéraux laissent échapper une urine extrêmement trouble. La mise en place des sondes s'avère très difficile. Aux lavages de bassinets avec nitrate d'argent au 1/300 le nitrate repasse par la sonde lombaire. L'urographie I.V révèle la présence de nouveaux calculs à droite. L'élimination est nulle. Grosse déficience fonctionnelle.

Le 28-4-48 analyse d'urines : ni pus, ni sang, ni cellules anormales. Dépôts nombreux de phosphates. Quelques chaînettes d'entérocoques.

Urée sanguine 0,92 pour 1.000.

Le 24-6-48, la diurèse est de 2,5 litres. Albumine dans les urines 0,45 gr. pour 1.000.

Et le 12-11-48 il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines, la diurèse est de 2 litres.

Le 17-11-48 la tension artérielle est de 12-8.

Une nouvelle urographie est faite le 28-12-48.

Le 16-3-49, l'urée sanguine est à 1,59.

Le 9-6-49, l'urée sanguine est à 1,24.

Le malade est mort, nous l'avons appris depuis, dans un tableau de cachexie extrême et une azotémie élevée.

Conclusions

1° Le syndrome d'hypervitaminose D^2 est actuellement bien connu. Son aspect clinique est classique, son aspect biologique et histo-pathologique réclame de nouveaux travaux.

2° La primauté de l'atteinte rénale semble bien établie, que ce soit une atteinte tubulaire réversible en cas d'hypervitaminose aiguë et passagère, irréversible par suite de l'apparition de phénomènes de sclérose dans le syndrome chronique (apparition d'une glomérulo-néphrite et calcifications rénales).

3. La lithiase phospho-calcique n'est que le résultat de la précipitation des sels minéraux dans l'appareil pyélo-caliciel.

4° La lithiase phospho-calcique de l'hypervitaminose D^2 est très rapide dans son apparition, souvent bilatérale récidivante à l'extrême tant que le syndrome d'hypervitaminose D^2 est évolutif.

5° Cette lithiase aboutit rapidement à une déchéance du parenchyme par suite des complications propres à la présence de calculs dans l'appareil pyélo-caliciel (ac-

cidents de migration, infectieux) et néphrite ascendante qui en est l'aboutissement habituel et inéluctable. C'est donc une lithiase grave.

6° L'action antagoniste de la vitamine A dans le traitement de la lithiase phospho-calcique semble avoir un heureux effet et prévenir les récidives.

Le Président : FABRE

VU : *Le Doyen,* LEFEBVRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 7 juillet 1950

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

Bilbliographie

ASHFOND (C.A.) — The phosphorus distribution in blood and the Calcium and Phosphorus excretion during Hypervitaminosis D. (*Bio-Chem. J.* : 24, 661, 1930).

BAUER et FREYBERG. — Vitamin D intoxication with metastatic calcification. (*J.A.M.A.* 1946, vol. 130, fasc. 17, pp. 1208-1215).

BAZEX. — Syndrome méningé au cours du traitement intensif par la vitamine D. (*Soc. oto-rhino-ophtalmologique de Toulouse*, 2 déc. 46 in *P.M.* n. 35, p. 408, du 14 juin 47).

BEDIN (G.-P.) — Vitamine A et hypervitaminose D. (*Thèse* 665, Paris 1947).

BERTRAND BIBUS. — La lithiase rénale bilatérale. (*Fascicule III des Wiener Beitraage zur Urologie du prof. R. Ubelhor ; P.M.* 1948, n° 42, p. 516).

BESSON Germain-BLECHMANN. — Nouveaux cas d'accidents toxiques par vitaminothérapie D^2 massive. (*Soc. Méd. Hôp. libres de France*, 10 avril 47 ; in *P.M.* n° 49, p. 558 du 23 avril 47).

BLECHMAN (G.). — Intoxication par la vitamine D^2 (*Soc. Méd. Chir. des Hôpitaux libres de France* du 10-1-47 ; in *P.M.* 1947, n° 15, p. 168).

BONFILS (S.) et Mlle Ch. MARNAY. — Résultats de l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée chez les sujets normaux et patholgiques. (P. M. 1948, n° 11, p. 140).

BRULL (L.) et CLEMENS (P.) — Mécanisme d'action de la vitamine D ; action rénale de la Vit. D administrée en surdosage. (*Arch. Intern. Pharmac. et de Thérap.* 31-12-45, T. 71, pp. 343-376).

BUCKSTEIN (J.) — Rôle des vitamines liposolobles A et D dans la nutrition. (*Am. Journ. Dig. Dis.*, juillet 44, p. 294, août 44, p. 261, sept. 44, p. 292, oct. 44 p. 326).

CAUSSADE-NEIMANN-STEHLIN. — Faits relatifs à l'hypervitaminose D chez l'enfant. (*Société de Médecine de Nancy*, 23 juin 1948 ; *Presse Médic.* 22 janv. 1949).

CHAUCHARD (P.)-Mme H. MAZOUE-R. LECOQ. — Effets antagonistes ou synergiques des Vitamines sur diverses manifestations du déséquilibre acido-basique. (*Société de biologie*, 10 avril 1948 ; *P.M.* 1948, n° 25, p. 306).

COVEY (Geo. W.) et WHITLOCK (H.H.) — Intoxication due à l'administration massive de Vit. D^2. (*Annals of Internal Med.*, vol. 25, N° 3, Sep. 46, pp. 508-515 ; in *P.M.*, 8 oct. 47, n° 59, p. 680).

CROIZAT (R.)-COURJON (J.) — Néphropathie, accident de l'hypervitaminose D^2. (*Soc. Med. Hôp. Lyon* 17 mars 1947 ; *P.M.*, 12 juillet 47, n° 42, p. 483).

DANIEL. — La Calcithérapie. (*Edition Cartier, Lyon*, 1946).

DANOVSKI (T.S.), WINCKLER (A.W.) et EPTERS (J.P.) — Calcification des tissus et insuffisance rénale par une thérapeutique à doses massives de Vit. D dans l'arthrite. (*Ann. Int. Med.*, juil. 1945, T. 23, pp. 22-29).

DEBRÉ (R.) — Néphropathie causée par une dose excessive de Vitamine D^2. (*P.M.* 1946, N° 48, p. 660).

DEBRÉ (R.), BRISSAUD (E.), Mlle GRUMBACH. — Lésions anatomiques découvertes à l'autopsie d'un nourrisson après absorption de doses massives de vitamine D^2. (*P.M.*, 1947, N° 48, p. 548).

DEBRÉ (R.), BRISSAUD (E.), Mlle R. GRUMBACH. — Action toxique de la Vitamine D^2 administrée à doses trop fortes chez l'enfant. (*Annales de Médecine*, 1949, T. 50, n° 5. (Bonne bibliographie).

DEBRÉ (R.), THIEFFRY (St.), BRISSAUD (E.), Mlle TRELLU (L.) — Les troubles morbides déterminés par la vitamine D^2 administrée à doses trop fortes chez l'enfant. (*P.M.*, 1946, N° 56, pp. 769-770).

DEBRÉ (R.), BRISSAUD (E.), Mlle GRUMBACH. — Particularités cliniques de l'hypervitaminose D^2. (*Soc. Pédiatrie*, 15 avril 1947 ; *P.M.*, 16 août 1947, n° 48, p. 548).

DESEAUX-GOIFFON-PRETET. — Action sur la calcémie et la calciurie, de doses répétées de Vit. D^2 dans un cas de sclérodermie après parathyroïdectomie. (*P. M.*, 1948, N° 60, p. 714).

EMERIQUE. — (*Bulletin Soc. Chimie Biologique*, février 1936, T. 18, pp. 384-389).

FANIELLE (G.) — Recherches sur les doses toxiques de vitamine D Vitaminothérapie massive. (*Le Scalpel* 1945, 98, 203-210).

FANIELLE (G.) et HOUET (R.) — Le danger des doses excessives de Vit. D. (*P.M.* 1946, N° 17, p. 242).

GIRAUD (G.), BALMES (A.) — L'hypervitaminose D^2 de l'adulte (à propos de 3 observations). (*Soc. sav. Médecine Montpellier et Languedoc méditerranéen P.M.* 1947, N° 60, p. 688).

GOUMELLE (H.), BACHET (M.), SASSIER (R.) — Différence d'action de la vitamine D^2 sur la calcémie sérique selon la voie de pénétration digestive ou intra-musculaire. (*P.M.*, 1946, N° 57, p. 788).

GOUMELLE (H.), SASSIER (R.), MARCHE (J.) — Action comparée chez le chien des doses élevées de Vit. D^2 administrée par voie digestive et I.M. (*Soc. de Biologie*, 8 mars 1947 ; *P.M.*, 1947, N° 18, p. 206).

GROSS-SELLBECK (C.) — On peut prévenir l'action nocive de la vit. D en ajoutant de la Vit. A à la ration. (*Klinische Wochens*, 12 janvier 1935, T. XIV, N° 2, pp. 61-62).

GUICHARD (A.), CREYSSEL (R.), CORTET (R.) — Sur les accidents de l'hypervitaminose D^2 chez l'adulte. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 24 mars 1947 ; *P.M.*, 19 juillet 1947, N° 42, p. 483).

HAM (A.W.) et PORTUONDO (B.C.) — Relationship of serum calcium to pathological calcification or hypervitaminosis D. (*Arch. Path.* 16, 1-14, july 1933).

HAMBURGER (J.), RYCKEWAERT (A.), DUIZEND (M.), Mlle N. ARGANT. — Sur une méthode d'exploration des fonctions des glomérules et des tubes du rein. (*P. M.* 1948, N° 61, pp. 721-722).

HARRISSON (C.V.) — Experimental Arterial Disease produced by cholesterol and vitamin D. (*Journ. Path. and Bact.* 36, 447-453, 1933).

HOUET (R.) — Le danger de la vitamine D. Vitaminothérapie à doses excessives : l'hypervitaminose D (à propos de 2 cas). (*Le Scalpel* 1945, 98, 210-214).

IMBERT (A.) — Lavages acidifiants. (*Journal Urologie*, T. 54, p. 229).

JUNG (A.) — Sur la toxicité de la vitamine D^2 et D^3. (*Ann. Pédiatrie* 1942, T. 159, pp. 241-249).

Justin BESANCON et KLOTZ et POLONOWSKI. — Accidents vitaminothérapie à dose massive. (*Bulletin et mémoires Méd. Hôpitaux, Paris*, janv. 48).

KLAUSNER-BRONHEIM (I.) — Accidents rénaux provoqués par le Voganstol (3 observations chez des nourrissons). (*Deutsche Med. Wochensch*, 12 sept. 1930, T. 1566).

KREITMAIR (H.) et MOLL (I.) — Hypervitaminose par de grosses doses de vitamine D. (*Munch. med. Wochensche*, 13 avril 1928, T. 75, pp. 637-639).

LAMY-JAMMET (M.L.) et PALEY. — Néphrite et arrêt de croissance chez un enfant après administration de doses massives de vitamine D. (*Séance de la société de Pédiatrie* du 21 janvier 47; *P.M.* 29 mars 1947, N° 19, p. 220).

LAMY (M.), M^lle LAMY-JAMMET (L.) et PALEY (P.V.) — Néphrite et arrêt de croissance chez un enfant après administration de doses massives de vitamine D. (*Soc. de Ped.*, 21 janv. 1947 ; *P.M.*, 1947, N° 19, pp. 220-221).

LECOCQ et ARCHER. — Lithiase prostatique chez un ancien tuberculeux urinaire. (*Soc. Méd. Clermont*, 8 avril 1948 ; *P.M.* 1948, N° 68, p. 928).

LECOCQ et ARCHER. — Action de l'hypervitaminose D^2 dans la pathogénie de la lithiase urinaire. (*Soc. Méd. Clermont*, 3 mars 1949 ; in *P.M.*, 2 juillet 1949, N° 43, p. 622).

LECOCQ et ARCHER. — Accidents urinaires de l'hypervitaminose D^2. (*Congrès avancement des sciences, Clermont*, juillet 1949).

LEVADITI (C.) — Action calcifiante de la vit. D sur les lésions tuberculeuses expérimentales. (*P.M.* 1946, N° 30, p. 425).

LIGHT (R.F.), MILLER (G.) et FREY (C.N.) — Etudes sur les effets d'un dosage excessif de la vitamine D. (*Journ. Bio-Chem.* 1929, T. 84, pp. 487-494).

LUTON et LEFÈVRE. — Accidents au cours de la vitaminothérapie D^2. (*Soc. Méd. Centre* 23 février 47 ; in *Centre Médical*, 53e année, N° 4, mai 1947, p. 77).

MATHIEU (R.) — Vitamine D. Accidents d'hypervitaminose. (*Enc. Med. Chir. Pédiatrie* 1939, N° 40, pp. 1-6).

MOORE (I.) — Relations réciproques des Vitamines. (*Vitamines et Hormones de Harris R.S. et Thimann*, New-York 1945, pp. 1-21).

MOURIQUAND (G.) — Sur l'hypervitaminose A. (*P.M.*, 1948, N° 62, p. 737-738).

PAUL (W.D.) — Manifestations toxiques de grosses doses de vitamine D utilisée dans le traitement de l'arthrite. (*Journ. Iowa Med. Soc.*, avril 1946, T. 36, pp. 141-147).

PFANNENSTIEL. — Hypervitaminose D. (*Medizin Klinik*, déc. 1927, N° 49, pp. 1913-1915).

PLANCHU et COURJON. — Accidents Vit. D^2. (*Soc. Méd. Lyon*, 2 juillet 1947 in *P.M.* 25 oct. 1947, N° 63, p. 727).

RANDOIN (Mme L.) — La nature chimique des vitamines et leur rôle dans les organismes animaux. (*Monde Méd.* 1-15 juin 1936, T. 40, N° 884, pp. 745-765).

REED (C.J.), STRUCK (H.C.), STECK (I.E.) — Vitamin D : Chemistry, Physiology, Pharmacology, Pathology, Experimental and Clinical Investigation. (*Chicago, University of Chicago Press* 1939).

REED (C.I.) — Accidents provoqués par un excès de vitamine sur des garçons âgés de 7 à 12 ans. (*J.A.M.A.* 26 mai 1934, T. CII, N° 21, p. 1745).

SORAGNI (E.) — Dommages causés par les doses excessives de la Vit. D. (*Minerva Médica Turin* I : 3 (20 janv. 1949, pp. 64-69).

STECK (J.E.), DEUTSH (H.), REED (C.I.) et STRUCH (H. C.) — Further studies on intoxication with vitamin D. (*Ann. Int. Med.* 10, 951-964, 1937).

TAYLOR (N.B.), WELD (C.B.), BRANION (H.D.) et KAY (H.) — A study of the action of irratiated ergosterol and his relationship to parathyroid function. (*Canad. M.A.J.*, 24, 763, 1931).

THATCHER (I.) — Hypervitaminose D. (*Lancet*, 4 janv. 1936, pp. 20-21).

THATCHER (L.) — Hypervitaminosis D with report of a fatal case in achild. (*Edinburg M.J.* 38, 457-467, 1931).

THIERRY (S.), BRISSAUD (H.) — Fréquence et gravité des accidents d'hypervitaminose D chez l'enfant. (*Société de Pédiatrie*, 9 juillet 1946 ; *P.M.*, 1946, N° 48, p. 660).

TRELLU (L.) — Les accidents d'hypervitaminose D^2 (*Thèse de Méd. de Paris* 1946).

VALLÉRY-RADOT, MILLIEZ, RYCKWAERT. — Accident vitaminothérapie D^2. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 déc. 1946). (*P.M.*, 1947, N° 1, p. 7).

VANDERVEER. — Hypervitaminose D and Artériosclerosis. (*Arch. Path.* 12 941-945, déc. 1931).

WARKANY (J.), GUEST (G.M.), GRABILL (F.G.) — Estimation de la vitamine dans le sérum du sang ; vitamine D dans le sérum sanguin au cours et après des périodes d'ingestion de doses concentrées de vitamine D. (*Journ. Lab. a. Clin. Med.*, janv. 1942, T. 27, pp. 557-565).

WURM (Elie). — Dissolution des calculs phosphatiques par la solution « G ». (*Thèse Lyon* 1947-48 ; in *J. Urologie*, T. 54, p. 511).

MOORE (I.) — Relations réciproques des Vitamines. (*Vitamines et Hormones de Harris R.S. et Thimann*, New-York 1945, pp. 1-21).

MOURIQUAND (G.) — Sur l'hypervitaminose A. (*P.M.*, 1948, N° 62, p. 737-738).

PAUL (W.D.) — Manifestations toxiques de grosses doses de vitamine D utilisée dans le traitement de l'arthrite. (*Journ. Iowa Med. Soc.*, avril 1946, T. 36, pp. 141-147).

PFANNENSTIEL. — Hypervitaminose D. (*Medizin Klinik*, déc. 1927, N° 49, pp. 1913-1915).

PLANCHU et COURJON. — Accidents Vit. D^2. (*Soc. Méd. Lyon*, 2 juillet 1947 in *P.M.* 25 oct. 1947, N° 63, p. 727).

RANDOIN (M^me^ L.) — La nature chimique des vitamines et leur rôle dans les organismes animaux. (*Monde Méd.* 1-15 juin 1936, T. 40, N° 884, pp. 745-765).

REED (C.J.), STRUCK (H.C.), STECK (I.E.) — Vitamin D : Chemistry, Physiology, Pharmacology, Pathology, Experimental and Clinical Investigation. (*Chicago, University of Chicago Press* 1939).

REED (C.I.) — Accidents provoqués par un excès de vitamine sur des garçons âgés de 7 à 12 ans. (*J.A.M.A.* 26 mai 1934, T. CII, N° 21, p. 1745).

SORAGNI (E.) — Dommages causés par les doses excessives de la Vit. D. (*Minerva Médica Turin* I : 3 (20 janv. 1949, pp. 64-69).

STECK (J.E.), DEUTSH (H.), REED (C.I.) et STRUCH (H. C.) — Further studies on intoxication with vitamin D. (*Ann. Int. Med.* 10, 951-964, 1937).

TAYLOR (N.B.), WELD (C.B.), BRANION (H.D.) et KAY (H.) — A study of the action of irratiated ergosterol and his relationship to parathyroid function. (*Canad. M.A.J.*, 24, 763, 1931).

THATCHER (I.) — Hypervitaminose D. (*Lancet*, 4 janv. 1936, pp. 20-21).

THATCHER (L.) — Hypervitaminosis D with report of a fatal case in achild. (*Edinburg M.J.* 38, 457-467, 1931).

THIERRY (S.), BRISSAUD (H.) — Fréquence et gravité des accidents d'hypervitaminose D chez l'enfant. (*Société de Pédiatrie*, 9 juillet 1946 ; *P.M.*, 1946, N° 48, p. 660).

TRELLU (L.) — Les accidents d'hypervitaminose D^2 (*Thèse de Méd. de Paris* 1946).

VALLÉRY-RADOT, MILLIEZ, RYCKWAERT. — Accident vitaminothérapie D^2. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 déc. 1946). (*P.M.*, 1947, N° 1, p. 7).

VANDERVEER. — Hypervitaminose D and Artériosclerosis. (*Arch. Path.* 12 941-945, déc. 1931).

WARKANY (J.), GUEST (G.M.), GRABILL (F.G.) — Estimation de la vitamine dans le sérum du sang ; vitamine D dans le sérum sanguin au cours et après des périodes d'ingestion de doses concentrées de vitamine D. (*Journ. Lab. a. Clin. Med.*, janv. 1942, T. 27, pp. 557-565).

WURM (Elie). — Dissolution des calculs phosphatiques par la solution « G ». (*Thèse Lyon* 1947-48 ; in *J. Urologie*, T. 54, p. 511).